

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREZISTA 100 mg/ml sospensione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di sospensione orale contiene 100 mg di darunavir (come etanolato).

Eccipiente con effetti noti: 3,43 mg/ml di sodio metil-paraidrossibenzoato (E219).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione orale.

Sospensione di colore da bianco a bianco opaco.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

PREZISTA, co-somministrato con una bassa dose di ritonavir è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento di pazienti adulti e pazienti pediatrici di età di almeno 3 anni e un peso corporeo almeno di 15 kg, affetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) (vedere paragrafo 4.2).

PREZISTA, co-somministrato con cobicistat, è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in adulti e adolescenti (di almeno 12 anni di età, di peso corporeo pari o superiore a 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).

La scelta di iniziare un trattamento con PREZISTA co-somministrato con cobicistat o con una bassa dose di ritonavir, deve tenere in attenta considerazione i precedenti trattamenti del singolo paziente e le mutazioni associate ai diversi farmaci. L'analisi del genotipo o del fenotipo (laddove disponibile) e la storia del tipo di terapia precedente devono fungere da guida nell'impiego di PREZISTA (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Dopo che la terapia con PREZISTA è stata iniziata, i pazienti devono essere avvisati di non modificare il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

Il profilo di interazione di darunavir varia a seconda che venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico ritonavir o cobicistat. Pertanto, darunavir può avere differenti controindicazioni e raccomandazioni per i medicinali co-somministrati in base al fatto che sia potenziato con ritonavir o con cobicistat (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

#### Posologia

PREZISTA deve essere sempre somministrato per via orale unitamente a cobicistat o ad una bassa dose di ritonavir quale potenziatore farmacocinetico e in associazione ad altri medicinali antiretrovirali. Pertanto, prima di iniziare la terapia con PREZISTA, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat o ritonavir come appropriato. Cobicistat non è

indicato per l'uso nel regime di due volte al giorno o per l'uso nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 12 anni e di peso corporeo inferiore ai 40 kg.

*Pazienti naïve alla terapia antiretrovirale*

La dose raccomandata è di 800 mg una volta al giorno associata a cobicistat 150 mg una volta al giorno o a ritonavir 100 mg una volta al giorno assunto con il cibo.

*Pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali*

La dose raccomandata di PREZISTA è di 600 mg due volte al giorno co-somministrato con ritonavir 100 mg due volte al giorno, insieme al cibo.

Può essere usata una dose di 800 mg con 150 mg di cobicistat una volta al giorno o con 100 mg di ritonavir una volta al giorno, insieme al cibo, nei pazienti precedentemente esposti a medicinali antiretrovirali ma senza alcuna mutazione di resistenza associata a darunavir (DRV RAM) \* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiori a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cellule x  $10^6/L$ .

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

Se non è disponibile il test del genotipo HIV-1, il regime terapeutico raccomandato di PREZISTA è di 600 mg due volte al giorno assunti con ritonavir 100 mg due volte al giorno insieme al cibo.

*Pazienti pediatrici naïve al trattamento con antiretrovirali (da 3 a 17 anni di età e peso corporeo di almeno 15 kg)*

La dose di PREZISTA assunta con ritonavir o cobicistat insieme al cibo nei pazienti pediatrici calcolata sulla base del peso corporeo è indicata nella tabella sottostante. Non è stata stabilita la dose di cobicistat da usare con PREZISTA nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

<b>Dose raccomandata per i pazienti pediatrici (da 3 a 17 anni) naïve al trattamento con PREZISTA e ritonavir<sup>a</sup> o cobicistat<sup>b</sup></b>	
<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose (una volta al giorno con il cibo)</b>
$\geq 15$ kg a $< 30$ kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir una volta al giorno
$\geq 30$ kg a $< 40$ kg	675 mg (6,8 ml) <sup>c</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir una volta al giorno
$\geq 40$ kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir una volta al giorno o 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (compressa) cobicistat <sup>b</sup> una volta al giorno

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml

<sup>b</sup> adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni

<sup>c</sup> arrotondato per praticità di dosaggio della sospensione

*Pazienti pediatrici precedentemente trattati con antiretrovirali (da 3 a 17 anni di età e peso corporeo di almeno 15 kg)*

È solitamente raccomandata l'assunzione di PREZISTA due volte al giorno con ritonavir insieme al cibo.

Può essere usato il regime di PREZISTA una volta al giorno con ritonavir o cobicistat, insieme al cibo, nei pazienti precedentemente esposti a medicinali antiretrovirali ma senza alcuna mutazione di resistenza associata a darunavir (DRV-RAM)\* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA  $< 100.000$  copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cellule x  $10^6/L$ .

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

La dose di PREZISTA assunta con ritonavir o cobicistat nei pazienti pediatrici calcolata sulla base del peso corporeo è indicata nella tabella sottostante. La dose raccomandata di PREZISTA con bassa dose di ritonavir non deve eccedere la dose raccomandata negli adulti (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno). La dose di PREZISTA con cobicistat in pazienti adolescenti di età

non inferiore ai 12 anni, di peso corporeo pari o superiore a 40 kg è di 800/150 mg una volta al giorno insieme al cibo. Non è stata stabilita la dose di cobicistat da usare con PREZISTA nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

<b>Dose raccomandata di PREZISTA e ritonavir<sup>a</sup> o cobicistat<sup>b</sup> per il trattamento dei pazienti pediatrici (da 3 a 17 anni) precedentemente trattati con antiretrovirali</b>		
<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose (una volta al giorno con il cibo)</b>	<b>Dose (due volte al giorno con il cibo)</b>
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir una volta al giorno	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir due volte al giorno
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg (6,8 ml) <sup>c</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir una volta al giorno	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir due volte al giorno
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir una volta al giorno o 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (compressa) cobicistat <sup>b</sup> una volta al giorno	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir due volte al giorno

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml

<sup>b</sup> adolescenti di almeno 12 anni di età

<sup>c</sup> arrotondato per praticità di dosaggio della sospensione

Per i pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART è raccomandato il test genotipico. Tuttavia, qualora non fosse possibile effettuare il test genotipico, si raccomanda il regime di PREZISTA (assunto con ritonavir o cobicistat) una volta al giorno nei pazienti pediatrici naïve al trattamento con inibitori della proteasi dell'HIV e il regime di PREZISTA assunto con ritonavir due volte al giorno è raccomandato nei pazienti precedentemente trattati con gli inibitori della proteasi dell'HIV.

PREZISTA sospensione orale può essere utilizzato in pazienti con difficoltà a deglutire le compresse di PREZISTA. PREZISTA è anche disponibile in compresse rivestite con film da 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg e 800 mg.

#### *Raccomandazioni sulle dosi dimenticate*

La seguente raccomandazione si basa sull'emivita del darunavir in presenza di cobicistat o di ritonavir e l'intervallo raccomandato tra le dosi è di circa 12 ore (due volte al giorno) o di circa 24 ore (una volta al giorno).

- Se si assume due volte al giorno: in caso di dimenticanza di una dose di PREZISTA e/o ritonavir entro 6 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma la dose prescritta di PREZISTA e ritonavir insieme al cibo appena possibile. Nel caso in cui siano trascorse più di 6 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.
- Se si assume una volta al giorno: in caso di dimenticanza di una dose di PREZISTA e/o cobicistat o ritonavir entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma la dose prescritta di PREZISTA e cobicistat o ritonavir insieme al cibo appena possibile. Nel caso in cui siano trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

In caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, il paziente deve assumere un'altra dose di PREZISTA con cobicistat o ritonavir insieme al cibo il prima possibile. Se il paziente vomita più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che il paziente assuma un'altra dose di PREZISTA con cobicistat o ritonavir fino all'orario abituale per la dose successiva.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e pertanto PREZISTA deve essere usato con cautela in questa fascia di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Compromissione epatica*

Darunavir è metabolizzato dal sistema epatico. Non è raccomandato l'aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderata (Classe B di Child-Pugh), comunque PREZISTA deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa. Una compromissione epatica severa può comportare un incremento dell'esposizione a darunavir e un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Quindi PREZISTA non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica di grado severo (Classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale, non occorre apportare alcun aggiustamento della dose di darunavir/ritonavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Cobicistat non è stato studiato nei pazienti in dialisi e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni per l'uso di darunavir/cobicistat in questi pazienti.

Cobicistat inibisce la secrezione tubulare della creatinina e questo può condurre un modesto aumento della creatinina sierica e una riduzione modesta della *clearance* della creatinina. Quindi, l'uso della *clearance* della creatinina come stima della capacità dell'eliminazione renale può essere fuorviante. Pertanto, cobicistat come potenziatore farmacocinetico di darunavir non deve essere iniziato in pazienti con *clearance* della creatinina inferiore a 70 ml/min se viene co-somministrato qualsiasi altro medicinale che richiede un aggiustamento della dose basato sulla *clearance* della creatinina: ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato) o adefovir dipivoxil.

Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

### *Popolazione pediatrica*

PREZISTA non deve essere usato nei pazienti pediatrici

- sotto i 3 anni di età a causa di problemi di sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3), o
- con peso corporeo inferiore ai 15 kg, in quanto non è stata stabilita la dose per questa popolazione in un numero sufficiente di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

PREZISTA assunto con cobicistat non deve essere usato in bambini di età compresa tra 3 e 11 anni e di peso < 40 kg dal momento che la dose di cobicistat da utilizzare in questi bambini non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

### *Gravidanza e postpartum*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per darunavir/ritonavir durante la gravidanza e il postpartum. PREZISTA/ritonavir deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.2).

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, la terapia con PREZISTA/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con PREZISTA/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). La combinazione PREZISTA/ritonavir può essere considerata un'alternativa.

### Metodo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti ad assumere PREZISTA con cobicistat o con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

La sospensione di PREZISTA è somministrata oralmente. Agitare il flacone vigorosamente prima di ogni dose. La pipetta dosatrice fornita per la somministrazione orale non deve essere utilizzata con altri medicinali.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh).

Trattamento concomitante con uno qualsiasi dei medicinali di seguito elencati, a causa dell'attesa diminuzione della concentrazione plasmatica di darunavir, ritonavir e cobicistat e per il rischio potenziale di perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Applicabile a darunavir sia esso potenziato con ritonavir o con cobicistat:

- Medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5)
- Induttori forti del CYP3A4 come la rifampicina e le preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ci si aspetta che la co-somministrazione con essi riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir, ritonavir e cobicistat che possono portare ad una perdita dell'effetto terapeutico e al possibile sviluppo di resistenze (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Applicabile a darunavir potenziato con cobicistat e non quando è potenziato con ritonavir:

- Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione del CYP3A rispetto a darunavir potenziato con ritonavir. L'uso concomitante di potenti induttori di CYP3A è controindicato, dal momento che possono ridurre l'esposizione a cobicistat e darunavir portando alla perdita dell'effetto terapeutico. I potenti induttori di CYP3A includono ad es: carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Darunavir potenziato sia con ritonavir che con cobicistat inibisce l'eliminazione di principi attivi la cui *clearance* è altamente dipendente dal CYP3A, il che risulta in un aumento dell'esposizione al medicinale co-somministrato. Pertanto, il trattamento concomitante con questi medicinali per i quali l'aumento delle concentrazioni plasmatiche sia associato a eventi avversi gravi e/o che mettono a rischio la vita del paziente è controindicato (si applica a darunavir sia esso associato con ritonavir o cobicistat).

Questi principi attivi comprendono ad esempio:

- alfuzosina
- amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina
- astemizolo, terfenadina
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5)
- alcaloidi della segale cornuta (quali diidroergotamina, ergotamina, ergometrina e metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetina
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapina, sertindolo (vedere paragrafo 4.5)
- triazolam, midazolam somministrato oralmente (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, avanafil

- simvastatina, lovastatina e lomitapide (vedere paragrafo 4.5)
- ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È consigliata una regolare valutazione della risposta virologica. Nelle situazioni di mancanza o perdita di risposta virologica, deve essere effettuato il test di resistenza.

PREZISTA deve sempre essere somministrato per via orale con cobicistat o con basse dosi di ritonavir come potenziatore farmacocinetico ed in associazione con altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.2). Quindi, prima di iniziare la terapia con PREZISTA, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat o ritonavir, come appropriato.

L'aumento della dose di ritonavir rispetto a quella raccomandata nel paragrafo 4.2 non ha influito significativamente sulle concentrazioni di darunavir. Non è raccomandato alterare la dose di cobicistat o di ritonavir.

Darunavir si lega in modo predominante alla  $\alpha$ -1-glicoproteina acida. Questo legame proteico è concentrazione dipendente, indicativo di saturazione di legame. Pertanto non può essere escluso lo spiazzamento di medicinali fortemente legati alla  $\alpha$ -1-glicoproteina acida (vedere paragrafo 4.5).

##### Pazienti precedentemente trattati con ART – monosomministrazione giornaliera

PREZISTA usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir in monosomministrazione giornaliera in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere usato in pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  copie/ml e conta delle cellule CD4+  $<100 \times 10^6$  cellule/L (vedere paragrafo 4.2). Le combinazioni con regimi di base ottimizzati (*Optimised Background Regimen* - OBR) diverse da  $\geq 2$  NRTI non sono state studiate in questa popolazione. Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi dal B (vedere paragrafo 5.1).

##### Popolazione pediatrica

PREZISTA non è raccomandato per l'uso nei pazienti pediatrici al di sotto dei 3 anni di età o con un peso corporeo inferiore a 15 kg (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

##### Gravidanza

PREZISTA/ritonavir deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale.

È necessario prestare cautela nelle donne in gravidanza che abbiano trattamenti concomitanti che possono ridurre ulteriormente l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

È stato dimostrato che il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg una volta al giorno durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir, con una riduzione di circa il 90% nei livelli di  $C_{min}$  (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e possono non fornire un potenziamento sufficiente. La sostanziale riduzione dell'esposizione a darunavir può causare fallimento virologico e un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV dalla madre al bambino. Pertanto, la terapia con PREZISTA/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con PREZISTA/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.6). PREZISTA somministrato con una bassa dose di ritonavir può essere considerato un'alternativa.

##### Pazienti anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di PREZISTA nei pazienti con età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela nella somministrazione di PREZISTA nei pazienti anziani per i quali si registrano con maggiore frequenza disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (n=3.063), sono state riportate in 0,4% di pazienti reazioni cutanee gravi che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS (Eruzione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici) e Sindrome di Stevens-Johnson sono state riferite raramente (< 0,1%), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. PREZISTA deve essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee gravi. Queste possono includere ma non essere limitate a rash grave o rash accompagnato da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

Il rash si è verificato più comunemente nei pazienti precedentemente trattati che ricevevano un regime contenente PREZISTA/ritonavir + raltegravir rispetto ai pazienti che ricevevano PREZISTA/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza PREZISTA (vedi paragrafo 4.8)

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. PREZISTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota alle sulfonamidi.

### Epatotossicità

Con l'uso di PREZISTA/ritonavir è stata riferita epatite farmaco-indotta (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (n=3.063), è stata riportata epatite in 0,5% di pazienti che ricevevano una terapia antiretrovirale di associazione contenente PREZISTA/ritonavir. Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare alterazioni della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente letali. In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, riferirsi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con PREZISTA usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio, in caso di aumento di ASL e ALT, deve essere tenuto in considerazione per i pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o in pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con PREZISTA usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir.

Qualora si evidenzino una nuova alterazione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando PREZISTA usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

### Pazienti con condizioni cliniche concomitanti

#### *Compromissione epatica*

Il profilo di sicurezza ed efficacia di PREZISTA non è stato determinato per i pazienti con gravi disturbi epatici concomitanti. PREZISTA è quindi controindicato nei pazienti affetti da grave compromissione epatica. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero PREZISTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni per darunavir/ritonavir. Poiché darunavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale. Pertanto in questi pazienti non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Cobicistat non è stato studiato nei pazienti in dialisi e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni per l'uso di darunavir/cobicistat in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).



Cobicistat diminuisce la clearance della creatinina stimata inibendo la secrezione tubulare della creatinina. Questo deve essere tenuto in considerazione se darunavir con cobicistat viene somministrato in pazienti nei quali la clearance della creatinina stimata viene utilizzata per l'aggiustamento della dose dei medicinali co-somministrati (vedere paragrafo 4.2 e l'RCP di cobicistat).

Al momento ci sono dati non adeguati per determinare se la co-somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat sia associata con un aumentato rischio di reazioni avverse renali rispetto al regime che include tenofovir disoproxil senza cobicistat.

#### *Pazienti emofiliaci*

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed ematrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B, trattati con gli inibitori delle proteasi (PI). Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli PI è stato continuato, oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofiliaci devono pertanto essere consapevoli della possibilità di aumento degli episodi emorragici.

#### *Peso e parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

#### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia da considerarsi multifattoriale (concomitante uso di corticosteroidi, consumo di alcol, immunodepressione grave, indice di massa corporea elevato), casi di osteonecrosi sono stati riportati particolarmente in pazienti con malattia da HIV avanzata e/o esposizione prolungata alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). I pazienti devono essere avvisati di mettersi in contatto con il medico in caso in cui abbiano dolori o rigidità articolari o difficoltà di movimento delle articolazioni.

#### Sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria

Nei pazienti HIV positivi con immunodeficienza grave, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). È necessario valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Inoltre, negli studi clinici in cui sono stati co-somministrati PREZISTA e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### Interazioni con altri medicinali

Diversi studi di interazione sono stati condotti con darunavir a dosi inferiori a quelle raccomandate. Gli effetti sui medicinali co-somministrati possono, quindi, essere sottostimati e può essere indicato il

monitoraggio clinico della sicurezza. Per informazioni complete sulle interazioni con altri medicinali, vedere il paragrafo 4.5.

#### *Potenziatore farmacocinetico e medicinali concomitanti*

Darunavir ha differenti profili di interazione che dipendono dal fatto che il medicinale sia potenziato con ritonavir o con cobicistat:

- Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione del CYP3A: l'uso concomitante di darunavir/cobicistat e potenti induttori di CYP3A è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato l'uso concomitante di deboli o moderati induttori di CYP3A (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat con induttori forti del CYP3A4 come lopinavir/ritonavir, rifampicina e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- Diversamente da ritonavir, cobicistat non ha effetti di induzione su enzimi o proteine di trasporto (vedere paragrafo 4.5). Se si passa da ritonavir a cobicistat, si richiede attenzione durante le prime due settimane di trattamento con darunavir/cobicistat, in particolare se le dosi di qualsiasi altro medicinale co-somministrato sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

Efavirenz in associazione con PREZISTA potenziato una volta al giorno può determinare  $C_{min}$  subottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con PREZISTA, PREZISTA/ritonavir deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 75 mg, 150 mg e 600 mg compresse (vedere paragrafo 4.5).

Farmaco-interazioni potenzialmente pericolose per la vita e fatali sono state riportate in pazienti trattati con colchicina e potenti inibitori del CYP3A e delle glicoproteine-P (P-gp) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

PREZISTA sospensione orale contiene sodio metil paraidrossibenzoato (E219) che può causare reazioni allergiche (eventualmente ritardate).

PREZISTA sospensione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) per ml, cioè è essenzialmente "senza sodio"

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il profilo di interazione di darunavir può differire a causa dell'utilizzo di ritonavir o cobicistat come potenziatore farmacocinetico. Pertanto, le raccomandazioni sull'uso concomitante di darunavir ed altri medicinali possono differire a seconda che darunavir venga potenziato con ritonavir o con cobicistat (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) e si richiede anche cautela durante il primo periodo di trattamento se si cambia il potenziatore farmacocinetico passando da ritonavir a cobicistat (vedere paragrafo 4.4).

#### **Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir (ritonavir come potenziatore farmacocinetico)**

Darunavir e ritonavir sono metabolizzati da CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività del CYP3A aumentino la clearance di darunavir e ritonavir, risultando in una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e conseguentemente di darunavir portando ad una perdita dell'effetto terapeutico e al possibile sviluppo di resistenza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Gli induttori del CYP3A che sono controindicati includono rifampicina, Erba di San Giovanni e lopinavir.

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con altri medicinali che inibiscono il CYP3A può diminuire la *clearance* di darunavir e ritonavir, che può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e ritonavir. La co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A4 non è raccomandata e si richiede cautela, queste interazioni sono descritte nella tabella seguente (es. indinavir, azoli antifungini come il clotrimazolo).

### **Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir (cobicistat come potenziatore farmacocinetico)**

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati da CYP3A e pertanto la co-somministrazione di induttori del CYP3A può risultare in una esposizione plasmatica subterapeutica a darunavir.

Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione di CYP3A rispetto a darunavir potenziato con ritonavir: la co-somministrazione di darunavir/cobicistat con medicinali che sono potenti induttori di CYP3A (ad es. Erba di San Giovanni, rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di darunavir/cobicistat con deboli/moderati induttori di CYP3A (ad es. efavirenz, etravirina, nevirapina, fluticasone e bosentan) non è raccomandata (vedere tabella delle interazioni seguente).

Per la co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4, si applicano le stesse raccomandazioni indipendentemente dal fatto che darunavir sia potenziato con ritonavir o con cobicistat (vedere paragrafo seguente).

### **Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con ritonavir**

Darunavir e ritonavir sono inibitori di CYP3A, CYP2D6 e P-gp. La co-somministrazione di darunavir/ritonavir con altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP3A e/o CYP2D6 o trasportati da P-gp può determinare un aumento dell'esposizione sistemica di tali medicinali che può aumentare o prolungare l'effetto terapeutico e le reazioni avverse.

La co-somministrazione di darunavir potenziato con medicinali che hanno metaboliti attivi formati dal CYP3A può provocare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi, con conseguente potenziale perdita del loro effetto terapeutico (vedere la tabella delle interazioni di seguito).

Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, non deve essere associato con altri medicinali che siano altamente dipendenti dal CYP3A per la *clearance* e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato con eventi avversi gravi o che pongono il paziente in pericolo di vita (ristretta finestra terapeutica) (vedere paragrafo 4.3).

L'effetto complessivo di potenziamento farmacocinetico dovuto a ritonavir è stato determinato in un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando una dose singola di 600 mg di darunavir è stata somministrata per via orale in associazione con 100 mg di ritonavir due volte al giorno. Perciò darunavir deve essere somministrato solo in associazione con un potenziatore farmacocinetico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uno studio clinico in cui è stato utilizzato un cocktail di medicinali metabolizzati dai citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 ha dimostrato aumento di attività nei citocromi CYP2C9 e CYP2C19 e inibizione dell'attività del CYP2D6, in presenza di darunavir/ritonavir, che possono essere attribuiti alla presenza della bassa dose di ritonavir. La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2D6 (quali flecainide, propafenone e metoprololo) può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con il conseguente incremento o prolungamento del loro effetto terapeutico e delle reazioni avverse.

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C9 (come warfarina) e dal CYP2C19 (come metadone) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Sebbene l'effetto sul CYP2C8 sia stato studiato soltanto *in vitro*, la co-somministrazione di darunavir e ritonavir e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8 (quali paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Ritonavir inibisce i trasportatori della glicoproteina-P (P-gp), OATP1B1 e OATP1B3 e la co-somministrazione con i substrati di questi trasportatori può risultare in un aumento delle

concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (ad es. dabigatran etexilato, digossina, statine e bosentan; vedere Tabella delle interazioni sotto).

### **Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con cobicistat**

Le raccomandazioni per darunavir potenziato con ritonavir sono simili alle raccomandazioni per darunavir potenziato con cobicistat riguardo ai substrati di CYP3A4, CYP2D6, glicoproteina-P, OATP1B1 e OATP1B3 (vedere controindicazioni e raccomandazioni presentati nella sezione di cui sopra). Cobicistat 150 mg somministrato con darunavir 800 mg una volta al giorno potenzia i parametri farmacocinetici di darunavir in maniera comparabile a quelli di ritonavir (vedere paragrafo 5.2).

Al contrario di ritonavir, cobicistat non induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Per ulteriori informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

### **Tabella delle Interazioni**

Gli studi di interazioni sono stati condotti solo negli adulti.

Diversi studi di interazione (indicati con # nella tabella sottostante) sono stati condotti con dosaggi di darunavir inferiori al dosaggio raccomandato o con regimi posologici diversi (vedere paragrafo 4.2 Posologia). Quindi gli effetti sui medicinali co-somministrati possono essere sottostimati e può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza.

Il profilo di interazione di darunavir varia a seconda che venga usato come potenziatore farmacocinetico ritonavir o cobicistat. Pertanto ci possono essere differenti raccomandazioni per l'uso di darunavir con medicinali concomitanti a seconda che sia potenziato con ritonavir o con cobicistat. Si applicano le stesse raccomandazioni, se non specificatamente indicato. Per ulteriori informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

Le interazioni tra darunavir/ritonavir e gli agenti antiretrovirali e non antiretrovirali, sono elencate nella tabella sottostante. Il senso della freccia per ogni parametro farmacocinetico è basato sulla media geometrica con intervallo di confidenza del 90% quando compreso ( $\leftrightarrow$ ), inferiore ( $\downarrow$ ) o superiore ( $\uparrow$ ) all'intervallo 80-125% (non determinato è indicato con "N.D.").

Nella tabella seguente, quando le raccomandazioni differiscono, viene specificato il potenziatore farmacocinetico. Quando le raccomandazioni sono le stesse per PREZISTA sia quando co-somministrato con basse dosi di ritonavir che con cobicistat, viene usato il termine "PREZISTA potenziato".

La seguente lista di esempi di interazioni farmaco-farmaco non è esaustiva e quindi la scheda tecnica di ciascun farmaco che viene co-somministrato con PREZISTA deve essere consultata per le informazioni relative alla via metabolica, ai meccanismi di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere per quanto riguarda la co-somministrazione.

<b>INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE IN ASSOCIAZIONE CON ALTRI MEDICINALI</b>		
<b>Esempi di medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazione Media geometrica del cambiamento (%)</b>	<b>Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione</b>
<b>ANTIRETROVIRALI HIV</b>		
<b><i>Inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir $C_{24h}$ $\downarrow$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Usando studi di confronto incrociati ai dati storici di farmacocinetica	PREZISTA potenziato e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamento della dose

Raltegravir	Alcuni studi clinici suggeriscono che raltegravir può causare una modesta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir.	Allo stato attuale l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non appare clinicamente rilevante. PREZISTA potenziato e raltegravir può essere usato senza aggiustamento della dose.
<b><i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i></b>		
Didanosina 400 mg una volta al giorno.	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C <sub>min</sub> ND didanosina C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA potenziato e didanosina può essere utilizzato senza aggiustamenti della dose. Didanosina si deve somministrare a stomaco vuoto, perciò deve essere somministrata 1 ora prima o 2 ore dopo la somministrazione di PREZISTA potenziato assunto con cibo.
Tenofovir disoproxil 245 mg una volta al giorno. <sup>‡</sup>	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir dall'effetto sui trasportatori MDR-1 nei tubuli renali)	Il monitoraggio della funzione renale può essere indicato quando PREZISTA potenziato è dato in associazione con tenofovir disoproxil, particolarmente in pazienti con concomitanti disturbi sistemici o renali, o in pazienti che assumono agenti nefrotossici.  PREZISTA co-somministrato con cobicistat diminuisce la <i>clearance</i> della creatinina. Fare riferimento al paragrafo 4.4 se la <i>clearance</i> della creatinina è usata per l'aggiustamento della dose di tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	La dose raccomandata di emtricitabina/tenofovir alafenamide in cosomministrazione con PREZISTA potenziato è di 200/10 mg una volta al giorno.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Stavudina Zidovudina	Non studiata. Basandosi sulle differenti vie di eliminazione degli altri NRTI quali zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, che sono principalmente escrete per via renale, e abacavir il cui metabolismo non è mediato dal CYP450, non ci si aspettano interazioni tra questi medicinali e PREZISTA potenziato.	PREZISTA potenziato può essere somministrato con questi NRTI senza aggiustamenti della dose.  PREZISTA co-somministrato con cobicistat diminuisce la <i>clearance</i> della creatinina. Fare riferimento al paragrafo 4.4 se la <i>clearance</i> della creatinina è usata per l'aggiustamento della dose di emtricitabina e lamivudina.

<b><i>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno.	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz dall'inibizione del CYP3A) (↓ darunavir dall'inibizione del CYP3A)	Il monitoraggio clinico della tossicità sul sistema nervoso centrale associata con l'aumentata esposizione ad efavirenz può essere indicato quando PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir è dato in associazione con efavirenz. Efavirenz in associazione con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare C <sub>min</sub> sub-ottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con PREZISTA/ritonavir, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).  La co-somministrazione di PREZISTA co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina 100 mg due volte al giorno.	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirina C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed etravirina 200 mg due volte al giorno può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.  La co-somministrazione di PREZISTA co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Nevirapina 200 mg due volte al giorno.	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapina C <sub>max</sub> ↑ 18% # darunavir: le concentrazioni erano concordi con dati storici (↑ nevirapina dall'inibizione del CYP3A)	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e nevirapina può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.  La co-somministrazione di PREZISTA co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina 150 mg una volta al giorno	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirina C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA potenziato e rilpivirina possono essere somministrati senza aggiustamenti della dose.

<b><i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) – senza co-somministrazione aggiuntiva di basse dosi di ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
<p>Atazanavir 300 mg una volta al giorno.</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: confronto di atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno vs. atazanavir 300 mg una volta al giorno in associazione con darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno in associazione con atazanavir 300 mg una volta al giorno.</p>	<p>PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed atazanavir può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.</p> <p>PREZISTA co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la co-somministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg due volte al giorno.</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: confronto di indinavir/ritonavir 800/100 mg due volte al giorno vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con indinavir 800 mg due volte al giorno.</p>	<p>Quando usato in associazione con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir, in caso di intolleranza, può essere necessario un aggiustamento della dose di indinavir da 800 mg due volte al giorno a 600 mg due volte al giorno.</p> <p>PREZISTA co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la co-somministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).</p>
<p>Saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C<sub>min</sub> ↓ 18% saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: confronto di saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.</p>	<p>Non è raccomandato associare saquinavir con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir.</p> <p>PREZISTA co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la co-somministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).</p>

<b><i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) –con co-somministrazione di basse dosi di ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno.	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	A causa di una diminuzione del 40% nell'esposizione (AUC) di darunavir, non sono state stabilite dosi appropriate dell'associazione. Pertanto l'uso concomitante di PREZISTA potenziato e il medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg due volte al giorno.	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> basato su valori di dose non normalizzati	
<b>CCR5 ANTAGONISTI</b>		
Maraviroc 150 mg due volte al giorno.	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129% le concentrazioni di darunavir, ritonavir erano concordi con dati storici	La dose di maraviroc deve essere 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con PREZISTA potenziato.
<b>ANTAGONISTI DEL RECETTORE α1-ADRENERGICO</b>		
Alfuzosina	Sulla base di considerazioni teoriche ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfuzosina. (inibizione del CYP3A)	La co-somministrazione di PREZISTA potenziato e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANESTETICI</b>		
Alfentanil	Non studiata. Il metabolismo di alfentanil è mediato da CYP3A e quindi può essere inibito da PREZISTA potenziato.	L'uso concomitante con PREZISTA potenziato può richiedere di abbassare la dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.
<b>ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI</b>		
Disopiramide Flecainide Lidocaina (sistemica) Mexiletina Propafenone	Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (inibizione di CYP3A e/o CYP2D6)	Si raccomanda cautela e un monitoraggio della concentrazione terapeutica, se disponibile, quando questi antiaritmici sono co-somministrati con PREZISTA potenziato.
Amiodarone Bepiridil Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		La co-somministrazione di amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina e PREZISTA potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Digossina 0,4 mg dose singola	digossina AUC ↑ 61% digossina C <sub>min</sub> ND digossina C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑digossina dovuto alla probabile inibizione della P-gp)	Dal momento che la digossina ha una ristretta finestra terapeutica si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina, nei casi in cui debba essere somministrata a pazienti in terapia con PREZISTA potenziato. La digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto terapeutico desiderato, al momento della verifica dello stato clinico generale del soggetto.



<b>ANTIBIOTICI</b>		
Claritromicina 500 mg due volte al giorno.	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromicina C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Le concentrazioni di 14-OH- claritromicina non sono risultate rilevabili quando associato con PREZISTA/ritonavir. (↑claritromicina dall'inibizione di CYP3A e dalla possibile inibizione di P- gp)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata con PREZISTA potenziato.  Per la dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Non studiato. La co-somministrazione di PREZISTA potenziato con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante. (Inibizione di CYP3A e/o P-gp)	L'uso di PREZISTA potenziato con un anticoagulante orale diretto (DOAC) che viene metabolizzato dal CYP3A4 e trasportato dalla P- gp non è raccomandato in quanto può portare a un aumentato rischio di sanguinamento.
Dabigatran etexilato Edoxaban	dabigatran etexilato (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose singola:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dose singola:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164%  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: devono essere considerati il monitoraggio clinico e/o la riduzione della dose del DOAC quando un DOAC trasportato dalla P-gp ma non metabolizzato dal CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co- somministrato con PREZISTA/rtv.  Darunavir/cobicistat: Sono richiesti il monitoraggio clinico e la riduzione della dose quando un DOAC trasportato dalla P-gp ma non metabolizzato dal CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co- somministrato con PREZISTA/cobi.
Ticagrelor	Sulla base di considerazioni teoriche, la co-somministrazione di PREZISTA potenziato con ticagrelor può aumentare le concentrazioni di ticagrelor (inibizione di CYP3A4 e/o glicoproteina-P).	La co-somministrazione di PREZISTA potenziato con ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clopidogrel	Non studiato. Ci si aspetta che la co - somministrazione di clopidogrel e PREZISTA potenziato riduca la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel.	La co-somministrazione di clopidogrel con PREZISTA potenziato non è raccomandata. È raccomandato l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono soggetti ad inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel).
Warfarin	Non studiata. Le concentrazioni di warfarina possono essere modificate quando co-somministrata con PREZISTA potenziato.	L'indice di normalizzazione internazionale (INR) deve essere monitorato quando warfarina è associata con PREZISTA potenziato.

<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Fenobarbitale Fenitoina	Non studiata. Ci si attende che fenobarbitale e fenitoina riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e il suo potenziatore farmacocinetico. (induzione degli enzimi CYP450)	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir non deve essere usato in associazione con questi medicinali.  L'uso di questi medicinali con PREZISTA/cobicistat è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina 200 mg due volte al giorno.	Carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepina C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Non si raccomanda aggiustamento di dose per PREZISTA/ritonavir. In caso di necessità di co-somministrazione di PREZISTA/ritonavir e carbamazepina, i pazienti devono essere monitorati attentamente per potenziali eventi avversi da carbamazepina. Deve essere monitorata la concentrazione di carbamazepina ed effettuata la titolazione della dose per ottenere una risposta adeguata. In base ai dati disponibili, la dose di carbamazepina può dover essere ridotta del 25% fino al 50% in presenza di PREZISTA/ritonavir.  L'uso di carbamazepina con PREZISTA co-somministrato con cobicistat è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Clonazepam	Non studiata. La cosomministrazione di PREZISTA potenziato con clonazepam può aumentare le concentrazioni di clonazepam. (inibizione di CYP3A)	Quando PREZISTA potenziato è co-somministrato con clonazepam si raccomanda il monitoraggio clinico.

<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
<p>Paroxetina 20 mg una volta al giorno</p> <p>Sertralina 50 mg una volta al giorno</p> <p>Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone</p>	<p>paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C<sub>min</sub> ↓ 37% paroxetina C<sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C<sub>min</sub> ↓ 49% sertralina C<sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>In contrasto a questi dati con PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A).</p> <p>L'uso concomitante di PREZISTA potenziato e questi antidepressivi può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'antidepressivo. (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A)</p>	<p>Se gli antidepressivi sono co-somministrati con PREZISTA potenziato, l'approccio raccomandato è una titolazione della dose dell'antidepressivo sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. In aggiunta, pazienti con una dose stabilizzata di questi antidepressivi che iniziano il trattamento con PREZISTA potenziato devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.</p> <p>Il monitoraggio clinico è raccomandato quando PREZISTA potenziato viene co-somministrato a questi antidepressivi e può essere necessario un aggiustamento della dose dell'antidepressivo.</p>
<b>ANTIDIABETICI</b>		
Metformina	Non studiato. In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che PREZISTA co-somministrato con cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di metformina. (inibizione di MATE1)	Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono PREZISTA co-somministrato con cobicistat (non applicabile per PREZISTA co-somministrato con ritonavir).
<b>ANTIEMETICI</b>		
Domperidone	Non studiata.	La co-somministrazione di domperidone con PREZISTA potenziato è controindicata.
<b>ANTIFUNGINI</b>		
Voriconazolo	<p>Non studiata. Ritonavir può diminuire le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. (induzione degli enzimi CYP450)</p> <p>Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire quando co-somministrato con PREZISTA co-somministrato con cobicistat. (inibizione degli enzimi CYP450)</p>	Voriconazolo non deve essere co-somministrato con PREZISTA potenziato a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non giustifichi l'uso di voriconazolo.

Fluconazolo Isavuconazolo Itraconazolo Posaconazolo	Non studiata. PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli antifungini e posaconazolo, isavuconazolo, itraconazolo o fluconazolo possono aumentare le concentrazioni di darunavir. (inibizione del CYP3A e/o della P-gp)	È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Quando è necessaria la co-somministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare i 200 mg.
Cotrimazolo	Non studiata. L'uso sistemico concomitante di clotrimazolo e PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o clotrimazolo. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (farmacocinetica basata su una popolazione modello)	
<b>ANTIGOTTA</b>		
Colchicina	Non studiata. L'uso concomitante di colchicina e PREZISTA potenziato può aumentare l'esposizione alla colchicina. (inibizione di CYP3A e/o P-gp)	Se è richiesta una terapia con PREZISTA potenziato, si raccomanda una riduzione del dosaggio della colchicina o una interruzione del trattamento con la colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. Per i pazienti con compromissione renale o epatica la somministrazione di colchicina con PREZISTA potenziato è controindicata (vedi paragrafi 4.3 e 4.4)
<b>ANTIMALARICI</b>		
Artemeter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosi a 0, 8, 24, 36, 48, e 60 ore	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% diidroartemisinina AUC ↓ 18% diidroartemisinina C <sub>min</sub> ↔ diidroartemisinina C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrina C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	L'associazione PREZISTA potenziato e artemeter/lumefantrina può essere usata senza aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione di lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifampicina Rifapentina	Non studiata. Rifapentina e rifampicina sono forti induttori del CYP3A e hanno mostrato di causare sensibili riduzioni delle concentrazioni degli altri inibitori della proteasi, ciò può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (induzione enzimi del CYP450). Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche con rifampicina.	L'associazione di rifapentina e PREZISTA potenziato non è raccomandata.  L'associazione di rifampicina con PREZISTA potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

<p>Rifabulina 150 mg a giorni alterni.</p>	<p>rifabulina AUC** ↑ 55% rifabulina C<sub>min</sub>** ↑ ND rifabulina C<sub>max</sub>** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% ** somma dei metaboliti attivi di rifabulina (molecola progenitrice + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolite)</p> <p>Lo studio di interazione ha evidenziato un'esposizione sistemica giornaliera per rifabulina confrontabile tra il trattamento a 300 mg (una volta al giorno) in monoterapia e 150 mg (a giorni alterni) in associazione con PREZISTA/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) con un aumento dell'esposizione giornaliera di circa 10 volte per il metabolita attivo 25-<i>O</i>-deacetyl rifabulina. Inoltre, la AUC della somma dei metaboliti attivi della rifabulina (molecola progenitrice + metabolita 25-<i>O</i>-deacetile) era aumentata di 1,6 volte, mentre la C<sub>max</sub> è rimasta comparabile.</p> <p>I dati sul confronto con il dosaggio di riferimento (150 mg una volta al giorno) non sono disponibili.</p> <p>(Rifabulina è un induttore e substrato del CYP3A). È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica a darunavir quando PREZISTA co-somministrato con 100 mg di ritonavir era co-somministrato con rifabulina (150 mg a giorni alterni).</p>	<p>Si raccomanda una riduzione della dose di rifabulina del 75% della dose abituale di 300 mg/die (ad es. rifabulina 150 mg (a giorni alterni) ed un più frequente monitoraggio degli eventi avversi correlati alla rifabulina, nei pazienti che ricevono l'associazione con PREZISTA co-somministrato con ritonavir.</p> <p>In caso di problemi di sicurezza, deve essere considerato un ulteriore aumento dell'intervallo di somministrazione di rifabulina e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici di rifabulina. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV.</p> <p>In base al profilo di sicurezza di PREZISTA/ritonavir, questo aumento dell'esposizione a darunavir in presenza di rifabulina non comporta un aggiustamento di dose di PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Sulla base del modello farmacocinetico, questa riduzione del dosaggio del 75% è applicabile anche se i pazienti ricevono rifabulina a dosi diverse da 300mg/die.</p> <p>La co-somministrazione di rifabulina e PREZISTA co-somministrato con cobicistat non è raccomandata.</p>
<b>ANTINEOPLASTICI</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con PREZISTA potenziato, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali.</p> <p>La co-somministrazione di uno di questi antineoplastici con PREZISTA potenziato deve essere fatta con cautela.</p> <p>L'impiego concomitante di everolimus o irinotecano e PREZISTA potenziato non è raccomandato.</p>
<b>ANTIPSICOTICI/NEUROLETTICI</b>		
<p>Quetiapina</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici (inibizione di CYP3A).</p>	<p>La somministrazione concomitante di PREZISTA potenziato e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina. L'aumento delle concentrazioni di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).</p>

<p>Perfenazina Risperidone Tioridazina</p> <p>Lurasidone Pimozide Sertindolo</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A, CYP2D6 e/o P-gp)</p>	<p>Può essere necessaria una riduzione della dose di questi medicinali quando co-somministrati con PREZISTA potenziato.</p> <p>La somministrazione concomitante di PREZISTA potenziato e lurasidone, pimozide o sertindolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>β-BLOCCANTI</b>		
<p>Carvedilolo Metoprololo Timololo</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP2D6)</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico quando PREZISTA potenziato è co-somministrato con questi beta-bloccanti. Si deve considerare una riduzione della dose dei beta-bloccanti.</p>
<b>BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO</b>		
<p>Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato possa incrementare le concentrazioni plasmatiche dei bloccanti dei canali del calcio. (Inibizione del CYP3A e/o CYP2D6)</p>	<p>Si raccomanda il controllo clinico delle terapie e degli eventi avversi quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza a PREZISTA potenziato.</p>
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
<p>Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)</p>	<p>Fluticasone: in uno studio clinico in cui ritonavir 100 mg capsule due volte al giorno è stato co-somministrato con 50 µg di fluticasone propionato intranasale (4 volte al giorno) per 7 giorni in volontari sani, la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato aumentava significativamente, mentre i livelli intrinseci di cortisolo diminuivano approssimativamente del 86% (intervallo di confidenza al 90%: 82 - 89%). Ci si aspettano effetti maggiori quando il fluticasone è assunto per via inalatoria. Sono stati riportati effetti sistemici dei corticosteroidi quali sindrome di Cushing e soppressione surrenalica in pazienti che avevano ricevuto ritonavir e fluticasone somministrato per via inalatoria o intranasale; Gli effetti di una elevata esposizione sistemica a fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono noti.</p> <p>Altri corticosteroidi: interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a PREZISTA potenziato, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di PREZISTA potenziato e corticosteroidi (tutte le vie di somministrazione) metabolizzati da CYP3A può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.</p> <p>La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi.</p> <p>Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono meno dipendenti dal metabolismo del CYP3A, ad esempio beclometasone, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>
<p>Desametasone (sistemico)</p>	<p>Non studiata. Desametasone può ridurre le concentrazioni plasmatiche di darunavir. (Induzione del CYP3A)</p>	<p>Desametasone per via sistemica deve essere usato con cautela quando associato con PREZISTA potenziato.</p>

<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI ENDOTELIALI</b>		
Bosentan	<p>Non studiata. L'uso concomitante di bosentan e PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bosentan.</p> <p>Ci si aspetta che bosentan diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o del suo potenziatore farmacocinetico. (Induzione del CYP3A)</p>	<p>Quando somministrato in concomitanza con PREZISTA e basse dosi di ritonavir, la tollerabilità di bosentan nel paziente deve essere monitorata.</p> <p>La co-somministrazione di PREZISTA co-somministrato con cobicistat e bosentan non è raccomandata.</p>
<b>ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)</b>		
<b><i>Inibitori della proteasi NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA potenziato può aumentare l'esposizione a grazoprevir. (inibizione di CYP3A e OATP1B)	L'uso concomitante di PREZISTA potenziato e elbasvir/grazoprevir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche, PREZISTA potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (Inibizione di P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3)	Non è raccomandata la co-somministrazione di PREZISTA potenziato e glecaprevir/pibrentasvir.
<b>PRODOTTI ERBORISTICI</b>		
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non studiata. Ci si aspetta che l'Erba di San Giovanni diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir o il suo potenziatore farmacocinetico. (Induzione del CYP450)	PREZISTA potenziato non deve essere usato in concomitanza a prodotti contenenti Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (vedere paragrafo 4.3). Se un paziente sta già assumendo l'Erba di San Giovanni, sospendere il trattamento con quest'ultima e se possibile verificare la carica virale. L'esposizione a darunavir (ed anche a ritonavir) può aumentare sospendendo l'Erba di San Giovanni. L'effetto induttivo permane per almeno altre 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'Erba di San Giovanni
<b>INIBITORI DELL'HMG CO-A REDUTTASI</b>		
Lovastatina Simvastatina	Non studiata. Ci si aspetta che lovastatina e simvastatina abbiano un marcato aumento della concentrazione plasmatica quando co-somministrati con darunavir potenziato. (Inibizione CYP3A)	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina o simvastatina può causare miopatia, inclusa la rabdomiolisi. È controindicato l'uso concomitante di PREZISTA potenziato con lovastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno.	<p>atorvastatina AUC ↑ 3-4 volte atorvastatina C<sub>min</sub> ↑ ≈5, 5-10 volte atorvastatina C<sub>max</sub> ↑ ≈2 volte #darunavir/ritonavir</p> <p>atorvastatina AUC ↑ 290%<sup>Ω</sup> atorvastatina C<sub>max</sub> ↑ 319%<sup>Ω</sup> atorvastatina C<sub>min</sub> ND<sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> con darunavir/cobicistat 800/150 mg</p>	Quando è necessario somministrare atorvastatina e PREZISTA potenziato, si raccomanda di iniziare con una dose di atorvastatina di 10 mg una volta al giorno. Si può successivamente aumentare gradualmente la dose di atorvastatina in base alla risposta clinica.

Pravastatina 40 mg – dose singola	pravastatina AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatina C <sub>min</sub> ND pravastatina C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> un aumento fino a cinque volte è stato evidenziato in un limitato sottoinsieme di soggetti	Quando è necessaria la somministrazione di pravastatina e PREZISTA potenziato, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di pravastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
Rosuvastatina 10 mg una volta al giorno	rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> basati su dati pubblicati relativi a darunavir/ritonavir  rosuvastatina AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Quando è necessaria la somministrazione di rosuvastatina e PREZISTA potenziato, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di rosuvastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
<b>ALTRI AGENTI CHE MODIFICANO I LIPIDI</b>		
Lomitapide	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti l'esposizione a lomitapide quando co-somministrato. (inibizione del CYP3A)	La cosomministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTAGONISTI DEL RECETTORE H<sub>2</sub></b>		
Ranitidina 150 mg due volte al giorno.	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA potenziato può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H <sub>2</sub> senza aggiustamenti della dose.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Non studiata. L'esposizione a questi immunosoppressori sarà aumentata quando co-somministrati con PREZISTA potenziato. (Inibizione del CYP3A)	È necessario il monitoraggio terapeutico degli agenti immunosoppressori quando vengono co-somministrati.  L'uso concomitante di everolimus e PREZISTA potenziato non è raccomandato.
<b>BETA AGONISTI PER USO INALATORIO</b>		
Salmeterolo	Non studiata. L'uso concomitante di salmeterolo e darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo.	L'uso concomitante di salmeterolo e PREZISTA potenziato non è raccomandato. L'associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, comprendenti allungamento QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.
<b>ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIOIDI</b>		
Metadone Dose individuale tra 55 mg e 150 mg una volta al giorno.	R(-) metadone AUC ↓ 16% R(-) metadone C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadone C <sub>max</sub> ↓ 24%  PREZISTA/cobicistat può, invece, aumentare le concentrazioni plasmatiche di metadone (vedere RCP cobicistat).	Non è necessario un aggiustamento della dose quando si inizia la co-somministrazione con PREZISTA potenziato. Può essere comunque necessario l'aggiustamento della dose di metadone quando somministrato in concomitanza per un lungo periodo di tempo. È raccomandato il monitoraggio clinico dato che la terapia di mantenimento può necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.



Buprenorfina/naloxone 8/2 mg–16/4 mg una volta al giorno.	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8% nor buprenorfina AUC ↑ 46% nor buprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% nor buprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C <sub>min</sub> ND naloxone C <sub>max</sub> ↔	Non è stata stabilita la rilevanza clinica dell'aumento dei parametri farmacocinetici della norbuprenorfina. Possono non essere necessari aggiustamenti del dosaggio per la buprenorfina quando co-somministrata con PREZISTA potenziato ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per sintomi di tossicità agli oppiacei.
Fentanil Ossicodone Tramadolo	In base a considerazioni teoriche PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A).	Quando PREZISTA potenziato è co-somministrato con questi analgesici è raccomandato il monitoraggio clinico.
<b>CONTRACCETTIVI A BASE DI ESTROGENI</b>		
Drospirenone Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)  Etinilestradiolo Noretindrone 35 µg/1 mg una volta al giorno.	drospirenone AUC ↑ 58% <sup>ε</sup> drospirenone C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> drospirenone C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup> etinilestradiolo AUC ↓ 30% <sup>ε</sup> etinilestradiolo C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> con darunavir/cobicistat  etinilestradiolo AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilestradiolo C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrone AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindrone C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrone C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> con darunavir/ritonavir	Quando PREZISTA viene co-somministrato con un prodotto contenente drospirenone, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa di una possibile iperkaliemia.  Si raccomandano misure contraccettive alternative o addizionali quando si somministrano contraccettivi orali a base di estrogeni insieme a PREZISTA potenziato. I pazienti che utilizzano estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere controllati per verificare segni di deficienza di estrogeni.
<b>ANTAGONISTI OPIOIDI</b>		
Naloxegol	Non studiata.	La co-somministrazione di PREZISTA potenziato e naloxegol è controindicata.
<b>INIBITORI DELLA PDE-5</b>		
Per il trattamento della disfunzione erettile Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In uno studio di interazione <sup>#</sup> è stata osservata una esposizione sistemica a sildenafil paragonabile fra quella raggiunta con l'assunzione di una singola dose da 100 mg di sildenafil da solo e quella raggiunta con una dose singola di 25 mg di sildenafil co-somministrato con PREZISTA/ritonavir.	L'associazione di avanafil e PREZISTA potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di altri inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), per il trattamento della disfunzione erettile, con PREZISTA potenziato deve essere gestito con cautela. Se l'uso concomitante di PREZISTA potenziato e sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in singola dose non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2.5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.



<b>FARMACI UROLOGICI</b>		
Fesoterodina Solifenacina	Non studiata.	Usare con cautela. Monitorare per fesoterodina o solifenacina le reazioni avverse, potrebbe essere necessaria la riduzione della dose di fesoterodina o solifenacina.

# Sono stati effettuati studi con dosi di darunavir inferiori rispetto a quelle raccomandate o con un diverso regime posologico (vedere paragrafo 4.2 “Posologia”).

† L’efficacia e la sicurezza dell’uso di PREZISTA con 100 mg di ritonavir e qualsiasi altro PI dell’HIV (ad esempio (fos) amprenavir, nelfinavir e tipranavir) non sono state stabilite in pazienti affetti da HIV. La doppia terapia con gli inibitori delle proteasi è generalmente non raccomandata in accordo alle linee guida attuali.

‡ Lo studio è stato condotto con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare farmaci antiretrovirali per il trattamento dell’infezione da HIV in donne in gravidanza e, conseguentemente, di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell’HIV ai neonati, devono essere presi in considerazione i dati provenienti dagli studi sugli animali così come l’esperienza clinica in donne in gravidanza.

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati sull’esito della gravidanza con darunavir nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano rischio diretto in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

PREZISTA in co-somministrazione con basse dosi di ritonavir deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio.

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafo 5.2), che può essere associata a un aumentato rischio di fallimento del trattamento e ad un aumentato rischio di trasmissione dell’infezione da HIV al bambino. La terapia con PREZISTA/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con PREZISTA/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Allattamento

Non è noto se darunavir sia escreto nel latte materno. Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato che darunavir è escreto nel latte e ad alti livelli (1.000 mg/kg/giorno) è risultato tossico per la prole.

A causa di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le donne di non allattare al seno se stanno assumendo PREZISTA.

Al fine di evitare la trasmissione dell’HIV al lattante, si raccomanda che le donne con infezione da HIV si astengano dall’allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di darunavir sulla fertilità umana. Nei ratti trattati con darunavir non sono stati osservati effetti sull’accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari**

PREZISTA in co-somministrazione con cobicistat o ritonavir non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati casi di capogiri in alcuni pazienti, durante il trattamento con regimi terapeutici a base di PREZISTA in co-somministrazione con cobicistat o con basse dosi di ritonavir ed è quindi necessario tenerne conto quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico (n=2.613, soggetti con precedente esperienza di trattamento che hanno iniziato la terapia con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno), il 51,3% dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. In media, la durata totale del trattamento per i soggetti è stata di 95,3 settimane. Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici e come segnalazioni spontanee sono diarrea, nausea, rash, mal di testa e vomito. Le reazioni gravi più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, trombocitopenia, osteonecrosi, diarrea, epatite e piressia.

Nell'analisi alla settimana 96, il profilo di sicurezza di PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in soggetti naïve al trattamento è stato simile a quello evidenziato per PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno nei soggetti con precedente esperienza di trattamento con l'eccezione della nausea che è stata osservata più frequentemente nei soggetti naïve al trattamento. Questa differenza è stata causata da nausea di intensità lieve. Non sono stati identificati nuovi dati sulla sicurezza nell'analisi alla settimana 192 nei soggetti naïve al trattamento, in cui la durata media del trattamento con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno è stata di 162,5 settimane.

Durante lo studio clinico di Fase III GS-US-216-130 con darunavir/cobicistat (N = 313 pazienti naïve al trattamento e precedentemente trattati) il 66,5 % dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. La durata media del trattamento è stata di 58,4 settimane. Le più frequenti reazioni avverse riportate erano diarrea (28%), nausea (23%), ed eruzione cutanea (16%). Le reazioni avverse gravi sono state diabete mellito, ipersensibilità a farmaci, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, eruzione cutanea e vomito.

Per le informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e secondo la categoria di frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Reazioni avverse osservate con darunavir/ritonavir negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Non comune	Herpes simplex
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raro	aumento degli eosinofili
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, ipersensibilità a farmaci
<i>Patologie endocrine</i>	
Non comune	Ipotiroidismo, aumento dei livelli plasmatici dell'ormone stimolatore della tiroide
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia

Non comune	Gotta, anoressia, inappetenza, perdita di peso, aumento di peso, iperglicemia, insulino-resistenza, diminuzione di lipoproteine ad alta densità, aumento dell'appetito, polidipsia, aumento della lattato deidrogenasi plasmatica
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	Insonnia
Non comune	Depressione, disorientamento, ansia, disturbi del sonno, sogni anormali, incubi, diminuzione della libido
Raro	Stato confusionale, disturbi dell'umore, irrequietezza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Cefalea, neuropatia periferica, capogiri
Non comune	Letargia, parestesia, ipoestesia, disgeusia, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, sonnolenza
Raro	Sincope, convulsioni, ageusia, disturbi del ritmo delle fasi del sonno
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune	Iperemia congiuntivale, secchezza oculare
Raro	Disturbi visivi
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, tachicardia
Raro	Infarto acuto del miocardio, bradicardia sinusale, palpitazioni
<i>Patologie vascolari</i>	
Non comune	Iperensione, vampate
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Non comune	Dispnea, tosse, epistassi, irritazione della gola
Raro	Rinorrea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto Comune	Diarrea
Comune	Vomito, nausea, dolore addominale, aumento dell'amilasi ematica, dispepsia, distensione dell'addome, flatulenza
Non comune	Pancreatite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite aftosa, conato di vomito, bocca secca, malessere addominale, stipsi, aumento della lipasi, eruttazione, disestesia orale, cheilite
Raro	Stomatite, ematemesi, labbra secche, lingua patinata
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Aumento di alanina aminotransferasi
Non comune	Epatite, epatite citolitica, steatosi epatica, epatomegalia, aumento delle transaminasi, aumento di aspartato aminotrasferasi, aumento della bilirubina plasmatica, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, aumento della gamma-glutamyl trasferasi

<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	Eruzione cutanea (incluso esantema maculare, maculo-papulare, papulare, eritematoso ed esantema pruriginoso), prurito
Non comune	Angioedema, eruzione cutanea generalizzata, dermatite allergica, orticaria, eczema, eritema, iperidrosi, sudorazione notturna, alopecia, acne, secchezza cutanea, pigmentazione delle unghie
Raro	DRESS, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite seborroica, lesioni cutanee, xeroderma
Non nota	Necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune	Mialgia, osteonecrosi, spasmi muscolari, debolezza muscolare, artralgia, dolore alle estremità, osteoporosi, aumento della creatinfosfochinasi plasmatica
Raro	Irrigidimento muscoloscheletrico, artrite, rigidità delle articolazioni
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Non comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale, nefrolitiasi, aumento della creatinina plasmatica, proteinuria, bilirubinuria, disuria, nocturia, pollachiuria
Raro	Diminuzione della clearance renale della creatinina
Raro	Nefropatia da cristalli <sup>§</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Disfunzione erettile, ginecomastia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Astenia, stanchezza
Non comune	Piressia, dolore toracico, edema periferico, malessere, sensazione di caldo, irritabilità, dolore
Raro	Brividi, sensazioni anomale, xerosi

<sup>§</sup> reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

#### *Reazioni avverse osservate con darunavir/cobicistat nei pazienti adulti*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Comune	ipersensibilità a farmaci
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Anoressia, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperlipidemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	Sogni anormali

<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	Cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto Comune	Diarrea, nausea
Comune	Vomito, dolore addominale, distensione addominale, dispepsia, flatulenza, aumento degli enzimi pancreatici
Non comune	Pancreatite acuta
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Enzimi epatici aumentati
Non comune	Epatite*, epatite citolitica*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Molto comune	Eruzione cutanea (incluso maculare, maculo-papulare, papulare, eritematoso, eruzione cutanea con prurito, eruzione cutanea generalizzata e dermatite allergica)
Comune	Angioedema, prurito, orticaria
Raro	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici*, sindrome di Stevens-Johnson*
Non nota	Necrolisi epidermica tossica*, pustolosi esantematica acuta generalizzata*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comune	Mialgia
Non comune	Osteonecrosi*
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Raro	Nefropatia da cristalli*§
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Ginecomastia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Stanchezza
Non comune	Astenia
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	Creatinina ematica aumentata

\* queste reazioni avverse non sono state riportate durante gli studi clinici con darunavir/cobicistat ma sono state notate durante il trattamento con darunavir/ritonavir e ci si aspetta che si verifichino anche con darunavir/cobicistat.

§ reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Rash*

Negli studi clinici il rash è stato per lo più lieve o moderato, spesso sviluppatosi durante le prime quattro settimane di trattamento e si è risolto pur continuando la terapia. In caso di sviluppo di reazioni cutanee severe consultare l'avvertenza del paragrafo 4.4. In uno studio a singolo braccio che ha esaminato darunavir 800 mg una volta al giorno in associazione a cobicistat 150 mg una volta al giorno e altri antiretrovirali, il 2,2% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa del rash.

Durante il programma di sviluppo clinico di raltegravir nei pazienti con precedente esperienza al trattamento, il rash, indipendentemente dalla causalità, era più comunemente osservato con i regimi contenenti PREZISTA/ritonavir + raltegravir rispetto a quelli contenenti PREZISTA/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza PREZISTA/ritonavir. La percentuale di rash considerata correlata al farmaco dagli sperimentatori era analoga. I tassi di rash aggiustati per l'esposizione (tutte le causalità) erano rispettivamente 10,9; 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); per il rash correlato al farmaco erano rispettivamente 2,4; 1,1 e 2,3 per 100 PYR. Questi rash osservati negli studi clinici erano di gravità da lieve a moderata e non hanno portato ad una interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anomalie dell'apparato muscoloscheletrico*

Aumento di CPK (creatinfosfochinasi), mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi, in particolare in associazione ai NRTI.

Sono stati riferiti casi di osteonecrosi, particolarmente in pazienti con fattori di rischio noti, avanzato stadio di HIV o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di questi casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione*

Nei pazienti con infezione da HIV e grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Emorragia in pazienti emofiliaci*

Sono stati segnalati casi di emorragia spontanea in pazienti emofiliaci trattati con gli inibitori della proteasi antiretrovirali (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza di PREZISTA con ritonavir in pazienti pediatriche è basata sull'analisi alla settimana 48 dei dati di sicurezza derivanti da tre studi clinici di Fase II. Sono state valutate le seguenti popolazioni pediatriche (vedere paragrafo 5.1):

- 80 pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e 17 anni, di peso corporeo pari ad almeno 20 kg, infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con terapie antiretrovirali che hanno ricevuto PREZISTA compresse con basse dosi di ritonavir due volte al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali.
- 21 pazienti pediatriche di età compresa tra i 3 e i 6 anni, di peso corporeo da 10 kg a < 20 kg (16 partecipanti da 15 kg a < 20 kg), infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con antiretrovirali, che hanno ricevuto PREZISTA sospensione orale con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali.
- 12 pazienti pediatriche di età compresa tra i 12 ed i 17 anni, di peso corporeo di almeno 40 kg, infetti da HIV-1 e naïve al trattamento con antiretrovirali che hanno ricevuto PREZISTA compresse con una bassa dose di ritonavir una volta al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Complessivamente, il profilo di sicurezza in questi pazienti pediatriche era simile a quello osservato nella popolazione adulta.

La valutazione della sicurezza di PREZISTA con cobicistat in pazienti pediatriche è stata effettuata in adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, di peso pari o superiore a 40 kg nello studio clinico GS-US-216-0128 (soggetti precedentemente trattati, virologicamente soppressi, N=7). Le



analisi di sicurezza di questo studio su soggetti adolescenti non hanno identificato nuovi problemi di sicurezza rispetto al profilo di sicurezza noto di darunavir e cobicistat in soggetti adulti.

#### Altre popolazioni particolari

##### *Pazienti affetti da coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Fra i 1.968 pazienti precedentemente trattati, che hanno ricevuto PREZISTA in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano coinfezati da epatite B o C. I pazienti coinfezati avevano maggiore probabilità di presentare aumentati livelli di transaminasi epatiche al basale e incrementi farmaco-correlati più elevati di quelli dei pazienti senza epatite virale (vedere paragrafo 4.4.).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema **nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con l'impiego di PREZISTA in co-somministrazione con cobicistat o con basse dosi di ritonavir sono limitati. Sono state somministrate a volontari sani dosi singole fino a 3.200 mg di solo darunavir come soluzione orale e fino a 1.600 mg della formulazione in compresse di darunavir in associazione a ritonavir, senza che si verificassero eventi avversi sintomatici.

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da PREZISTA. Il trattamento del sovradosaggio da PREZISTA consiste nell'attuazione delle misure generali di supporto, compresi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione della condizione clinica del paziente. Poiché darunavir è fortemente legato alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa del principio attivo.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori della proteasi, codice ATC: J05AE10.

#### Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 ( $K_D$   $4.5 \times 10^{-12}M$ ). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

#### Attività antivirale *in vitro*

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle cellule mononucleate umane periferiche e nei monociti/macrofagi umani con valori medi di  $EC_{50}$  che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di  $EC_{50}$  che variano da  $< 0,1$  a 4,3 nM.

Questi valori di  $EC_{50}$  sono ben al di sotto del 50% del *range* di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87  $\mu M$  a  $> 100 \mu M$ .

## Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo di riferimento HIV-1 è risultata protratta nel tempo (> 3 anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni che mostravano un calo della sensibilità a darunavir (*range*: 23 – 50 volte), ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di amminoacidi nel gene della proteasi. La diminuzione della sensibilità a darunavir dei virus emergenti nella selezione sperimentale non è spiegabile dall'emergenza di queste mutazioni sulla proteasi.

I dati degli studi clinici su pazienti precedentemente trattati con ART (studio TITAN e analisi combinata degli studi POWER 1, 2 e 3 e DUET 1 e 2) hanno evidenziato che la risposta virologica a PREZISTA co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio era ridotta se erano presenti 3 o più darunavir RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V e L89V) al basale o, se queste mutazioni comparivano durante il trattamento.

Aumenti di fold change (FC) di darunavir espresso come EC<sub>50</sub> al basale sono stati associati con una diminuzione della risposta virologica. Sono stati identificati i limiti inferiore e superiore di 10 e 40. Isolati con FC basale < 10 sono suscettibili; isolati con FC > 10 fino a 40 hanno una diminuita suscettibilità; isolati con FC > 40 sono resistenti (vedere sotto-paragrafo Risultati clinici).

Virus isolati da pazienti trattati con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno che sviluppavano un fallimento virologico con recidiva e che erano sensibili a tipranavir al basale sono rimasti sensibili a tipranavir dopo il trattamento, nella grande maggioranza dei casi.

I tassi più bassi di sviluppo di virus HIV resistenti sono osservati in pazienti naïve alla ART che sono trattati per la prima volta con darunavir in combinazione con altri ART.

La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi dell'HIV e perdita di sensibilità ai PI in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi ARTEMIS, ODIN e TITAN.

	ARTEMIS Settimana 192	ODIN Settimana 48		TITAN Settimana 48
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno N=298
Numero totale di fallimenti virologici <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recidive	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Soggetti mai soppressi	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Numero di soggetti con fallimento virologico e genotipi accoppiati al basale/endpoint, con sviluppo di mutazioni all'endpoint, n/N				
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Numero di soggetti con fallimento virologico e fenotipi accoppiati al basale/endpoint, che mostra una perdita di sensibilità agli inibitori della proteasi all'endpoint rispetto al basale, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> algoritmo TLOVR non censorizzato per VF sulla base di HIV-1 RNA <50 copie/ml, fatta eccezione per TITAN (HIV-1 RNA <400 copie/ml)

<sup>b</sup> IAS USA liste

Bassi tassi di sviluppo di virus HIV-1 resistenti sono stati osservati in pazienti naïve alla ART trattati per la prima volta con darunavir/cobicistat una volta al giorno in combinazione con altre ART, e in pazienti precedentemente trattati con ART senza RAM a darunavir che ricevevano darunavir/cobicistat in combinazione con altre ART. La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi HIV-1 e resistenza ai PI di HIV in caso di fallimento virologico all'endpoint nello studio GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Settimana 48	
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 295	Paz. precedentemente trattati darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 18
Numero di soggetti con fallimento virologico <sup>a</sup> dati genotipici con sviluppo di mutazioni <sup>b</sup> all'endpoint, n/N		
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Numero di soggetti con fallimento virologico <sup>a</sup> e dati fenotipici che mostrano resistenza ai PI all'endpoint <sup>c</sup> , 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
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Fallimenti virologici erano definiti come: mai soppresso: riduzione confermata di HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> dal basale e ≥ 50 copie/ml alla settimana-8; *rebound*: HIV-1 RNA < 50 copie/ml seguito da HIV-1 RNA confermato a ≥ 400 copie/ml o aumento > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA dal nadir confermato; interruzione con HIV-1 RNA ≥ 400 copie/ml all'ultima visita

<sup>b</sup> Liste IAS-USA

<sup>c</sup> Nello studio GS-US216-130 il fenotipo al basale non era disponibile

### Resistenza crociata

Il FC di darunavir è risultato minore di 10 per il 90% dei 3.309 isolati clinici resistenti ad amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/o tipranavir, che evidenziano che i virus resistenti alla maggior parte degli PI, restano sensibili a darunavir.

Nei fallimenti virologici dello studio ARTEMIS non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi.

Nei fallimenti virologici dello studio GS-US-216-130 non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi dell'HIV.

### Risultati clinici

L'attività di cobicistat come potenziatore farmacocinetico di darunavir è stata valutata in uno studio di Fase I in soggetti sani ai quali è stato somministrato darunavir 800 mg potenziato o con cobicistat 150 mg o con ritonavir 100 mg una volta al giorno. I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di darunavir erano paragonabili quando potenziato con cobicistat verso ritonavir. Per informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

## Pazienti adulti

### Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 150 mg di cobicistat una volta al giorno in pazienti naïve alla ART e pazienti precedentemente trattati con ART

GS-US-216-130 è uno studio di Fase III, in aperto, a singolo braccio che ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di darunavir con cobicistat in 313 pazienti adulti con infezione da HIV-1 (295 naïve e 18 precedentemente trattati). Questi pazienti hanno ricevuto darunavir 800 mg una volta al giorno in combinazione con cobicistat 150 mg una volta al giorno con un regime di base scelto dallo sperimentatore e formato da 2 NRTI attivi.

Erano eleggibili per questo studio pazienti con infezione da HIV-1 che non presentavano RAM per darunavir al test di resistenza genotipica allo screening, e avevano HIV-1 RNA  $\geq 1.000$  copie/ml. La tabella sottostante riporta i dati di efficacia delle analisi a 48 settimane dello studio GS-US-216-130:

Outcome alla Settimana 48	GS-US-216-130		
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 295	Pazienti precedentemente trattati darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 18	Tutti i pazienti darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Variazione media di HIV-1 RNA log rispetto al basale (log <sub>10</sub> copie/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Imputazioni Last Observation Carried Forward

### Efficacia di PREZISTA 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti naïve alla ART

La conferma di efficacia di PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno si basa sull'analisi dei dati a 192 settimane dello studio ARTEMIS, randomizzato, controllato, in aperto, di Fase III, in pazienti infetti con HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale, che confronta PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno (somministrato due volte al giorno o una volta al giorno). In entrambi i bracci si è utilizzato un regime di base fisso consistente in tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno ed emtricitabina 200 mg una volta al giorno.

La tabella sotto riportata mostra i dati di efficacia dell'analisi a 48 e a 96 settimane dello studio ARTEMIS

Risultati	ARTEMIS					
	Settimana 48 <sup>a</sup>			Settimana 96 <sup>b</sup>		
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno. N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno N=346	Differenza nel trattamento (differenza con 95% IC)	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno. N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno N=346	Differenza nel trattamento (differenza con 95% IC)
HIV-1 RNA < 50 copie/mlc Tutti i pazienti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
HIV-RNA basale < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>

HIV-RNA basale $\geq 100.000$	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Conta basale cellule CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Conta basale cellule CD4+ $\geq 200$	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Mediana della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale ( $\times 10^6/L$ ) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Dati basati sull'analisi alla settimana 48

<sup>b</sup> Dati basati sull'analisi alla settimana 96

<sup>c</sup> Imputazioni in accordo con l'algoritmo TLOVR

<sup>d</sup> Basato sull'approssimazione normale della differenza nella % di risposta

<sup>e</sup> Imputazione: non-completati uguale fallimento: pazienti che hanno sospeso il trattamento prematuramente sono stati imputati come variazione uguale a 0

La non-inferiorità nella risposta virologica del trattamento PREZISTA/ritonavir, definita come percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-RNA < 50 copie/ml, è stata dimostrata (con il margine di non-inferiorità predefinito del 12%) sia nella popolazione Intent-To-Treat (ITT) che On Protocol (OP). Tali risultati sono stati confermati dall'analisi dei dati alla settimana 96 di trattamento nello studio ARTEMIS. Questi risultati sono stati mantenuti fino a 192 settimane di trattamento nello studio ARTEMIS.

*Efficacia di PREZISTA 600 mg due volte al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART*

La prova di efficacia di PREZISTA in co-somministrazione con ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) in pazienti precedentemente trattati con ART si basa sull'analisi dei dati a 96 settimane dello studio TITAN di fase III in pazienti precedentemente trattati con ART e naïve a lopinavir, sull'analisi a 48 settimane dello studio ODIN di Fase III in pazienti precedentemente trattati con ART senza DRV RAM e sulle analisi dei dati a 96 settimane degli studi clinici POWER 1 e 2 di fase IIb, in pazienti precedentemente trattati con ART con elevato livello di resistenza agli PI.

**TITAN** è uno studio clinico di Fase III, controllato, randomizzato, in aperto che confronta PREZISTA co-somministrato con ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) con il trattamento lopinavir/ritonavir (400/100 mg due volte al giorno) in pazienti adulti affetti da HIV-1 precedentemente trattati con ART e naïve a lopinavir. Entrambi i bracci di trattamento utilizzavano un regime di base ottimizzato (OBR) contenente almeno 2 farmaci antiretrovirali (NRTI con o senza NNRTI).

La tabella di seguito riportata mostra i dati dell'analisi a 48 settimane dello studio TITAN relativi al profilo d'efficacia.

TITAN			
Risultati	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno + OBR N=297	Differenza nel trattamento (95% IC di differenza)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	(10,5%) 2,9; 18,1 <sup>b</sup>
Mediana della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale ( $\times 10^6/L$ ) <sup>c</sup>	88	81	

- <sup>a</sup> Imputato secondo l'algoritmo TLOVR (Time to Loss Of Virological Response, tempo alla perdita della risposta virologica)  
<sup>b</sup> Basato su una approssimazione normale della differenza in % di risposta  
<sup>c</sup> NC=F (Non Completati=Fallimento)

Alla settimana 48 la non inferiorità nella risposta virologica del trattamento PREZISTA/ritonavir, definita come percentuale di pazienti con livello plasmatico di HIV RNA < 400 copie/ml e <50 copie/ml, è stata dimostrata (al margine di non inferiorità predefinito del 12%) per entrambe le popolazioni ITT e OP. Questi risultati sono confermati dall'analisi dei dati alla settimana 96 nello studio TITAN, con il 60,4% dei pazienti del braccio PREZISTA/ritonavir con HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 96 confrontati col 55,2% del braccio lopinavir/ritonavir [differenza: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

**ODIN** è uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto che confronta PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART infetti da HIV 1, con test di resistenza genotipica allo screening che non presentavano RAM per darunavir (cioè V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e con HIV-1 RNA > 1.000 copie /ml allo screening. L'analisi di efficacia si basa su 48 settimane di trattamento (vedere tabella sotto). Entrambi i bracci utilizzavano un regime ottimizzato di base (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Risultati	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N=296	Differenza di trattamento (differenza per IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Con al basale HIV-1 RNA (copies/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Con al basale conta delle cellule CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /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)
Con sottotipo HIV-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Altro <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

- <sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR  
<sup>b</sup> Basati su una approssimazione normale della differenza di risposta in % di risposta  
<sup>c</sup> Sottotipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF e CRF06\_CPX  
<sup>d</sup> Differenza di medie  
<sup>e</sup> Imputazione Last Observation Carried Forward

A 48 settimane, la risposta virologica con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno, definita come la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA <50 copie/ml, è stata dimostrata non essere inferiore (con margine di non inferiorità predefinito al 12%) a PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per entrambe le popolazioni ITT e OP.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg in una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere somministrato a pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir

(DRV RAM) o con HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  copie/ml o conta delle cellule CD4+  $< 100 \times 10^6$  cellule/L (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi da B.

**POWER 1 e POWER 2** sono studi clinici randomizzati, controllati, che comparano PREZISTA co-somministrato con ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) a un gruppo di controllo esposto ad un regime costituito da un PI selezionato dallo sperimentatore in pazienti con infezione da HIV-1 che avevano precedentemente fallito più di un regime contenente un PI.

Un OBR costituito da almeno 2 NRTI con o senza enfuvirtide (ENF) è stato usato in entrambi gli studi.

La tabella di seguito riportata, mostra l'analisi dei dati di efficacia a 48 e 96 settimane derivante dagli studi unificati POWER 1 e POWER 2.

POWER 1 e POWER 2 dati aggregati						
Risultati	Settimana 48			Settimana 96		
	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno n=131	Controllo n=124	Differenza tra i trattamenti	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno n=131	Controllo n=124	Differenza tra i trattamenti
HIV RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale ( $\times 10^6/L$ ) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> imputazione, Last Observation Carried Forward

<sup>c</sup> intervalli di confidenza al 95%.

L'analisi dei dati a 96 settimane di trattamento negli studi POWER ha dimostrato efficacia antiretrovirale sostenuta e beneficio immunologico.

Dei 59 pazienti con soppressione virale completa (< 50 copie/ml) alla settimana 48, 47 pazienti (80% di coloro che avevano risposto alla settimana 48) continuavano a rispondere alla settimana 96.

#### Genotipo o fenotipo basali e risultato virologico

Il genotipo basale e il FC di darunavir (modifica della suscettibilità relativamente al riferimento) si è dimostrato essere un fattore predittivo del risultato virologico.

*Percentuale (%) di pazienti con risposta (HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 24) a PREZISTA co-somministrato con ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per genotipo basale<sup>a</sup>, e FC basale di darunavir e per uso di enfuvirtide (ENF): Analisi as treated degli studi POWER e DUET*

Risposta (HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 24) %, n/N	Numero di mutazioni al basale <sup>a</sup>				DRV FC basale <sup>b</sup>			
	Tutti i pazienti	0-2	3	$\geq 4$	Tutti i pazienti	$\leq 10$	10-40	> 40
Tutti i pazienti	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
Pazienti che non hanno utilizzato o non-naïve all'uso di ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94

Pazienti naïve all'uso di ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24
--	----------------	----------------	--------------	--------------	----------------	----------------	--------------	-------------

- <sup>a</sup> Numero di mutazioni della lista di mutazioni associate a una risposta ridotta a PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V)
- <sup>b</sup> variazione di EC<sub>50</sub>
- <sup>c</sup> "Pazienti che non hanno utilizzato ENF o non-naïve all'uso di ENF" sono pazienti che non hanno utilizzato ENF o che hanno utilizzato ENF ma non per la prima volta
- <sup>d</sup> "Pazienti naïve all'uso di ENF" sono pazienti che hanno utilizzato ENF per la prima volta

## Pazienti pediatrici

### Efficacia di PREZISTA con ritonavir in pazienti pediatrici

Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART dall'età di 6 a < 18 anni e peso di almeno 20 kg DELPHI è uno studio clinico di fase II, in aperto, che valuta farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di PREZISTA associato a basse dosi di ritonavir in 80 pazienti pediatrici affetti da HIV-1 e precedentemente trattati con ART, di età compresa tra 6 e 17 anni e peso corporeo di almeno 20 kg. Questi pazienti hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri farmaci antiretrovirali (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni riguardanti il peso corporeo). La risposta virologica è stata definita come diminuzione dei livelli plasmatici della carica virale di RNA HIV-1 di almeno 1,0 log<sub>10</sub> rispetto al basale.

Nello studio ai pazienti che erano a rischio di interruzione del trattamento a causa di intolleranza a ritonavir soluzione orale (ad es. avversione al sapore) è stato permesso il passaggio alla formulazione di ritonavir in capsule. Dei 44 pazienti in terapia con ritonavir soluzione orale, 27 sono passati all'assunzione della formulazione da 100 mg in capsule ed hanno superato la dose di ritonavir raccomandata per il loro peso corporeo senza che venissero osservati cambiamenti nel profilo di sicurezza.

DELPHI	
<i>Risultati alla settimana 48</i>	PREZISTA/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
Variazione media rispetto al basale <sup>b</sup> nella conta delle cellule CD4+	147

<sup>a</sup> Imputato secondo l'algoritmo TLOVR (Time to Loss Of Virological Response, tempo alla perdita della risposta virologica).

<sup>b</sup> Ai Non-completanti è stato imputato il fallimento: ai pazienti che sono usciti dallo studio prematuramente è stato attribuito una variazione uguale a 0.

In accordo all'algoritmo TLOVR (Time to Loss Of Virological Response) che esclude i fallimenti non-virologici della terapia, 24 pazienti (30,0%) hanno mostrato fallimento virologico; di questi 17 (21,3%) erano rebounders e 7 (8,8%) non-responders.

### Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART con età tra i 3 e i < 6 anni

La farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di PREZISTA/ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali sono state valutate in uno studio clinico di Fase II in aperto, **ARIEL**, in 21 pazienti pediatrici infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con ART, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo da 10 kg a < 20 kg. I pazienti hanno ricevuto un trattamento due volte al giorno in base al peso corporeo, i pazienti con peso compreso tra 10 kg e i < 15 kg hanno ricevuto darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg due volte al giorno, e i pazienti con peso da 15 kg a < 20 kg hanno ricevuto darunavir/ritonavir 375/50 mg due volte al giorno. In 16 pazienti pediatrici con peso tra 15 kg ed i < 20 kg e in 5 pazienti pediatrici con peso tra i 10 kg ed i < 15 kg che hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir in associazione ad altri agenti antiretrovirali, è stata valutata alla settimana 48, la risposta virologica, definita come percentuale di pazienti con carica virale plasmatica confermata < 50 HIV-1 RNA copie/ml (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sulla dose in base al peso corporeo).



ARIEL		
<i>Risultati alla settimana 48</i>	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg a < 15 kg N=5	15 kg a < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Variazione della percentuale di cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	4	4
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Imputazione secondo l'algoritmo TLOVR.

<sup>b</sup> NC=F

Sono disponibili dati limitati sull'efficacia nei pazienti pediatrici al di sotto dei 15 kg e non possono essere formulate raccomandazioni sulla posologia.

*Pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART di età da 12 a < 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg*

**DIONE** è uno studio clinico di fase II, in aperto, che valuta farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di PREZISTA associato a basse dosi di ritonavir in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg, affetti da HIV-1. Questi pazienti hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in associazione ad altri farmaci antiretrovirali. La risposta virologica è stata definita come una riduzione della carica virale HIV-1 RNA nel plasma di almeno 1,0 log<sub>10</sub> *versus* il basale.

DIONE	
<i>Risultati alla settimana 48</i>	PREZISTA/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Mediana della variazione nella percentuale di cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	14
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	221
Diminuzione della carica virale plasmatica $\geq 1.0 \log_{10}$ rispetto al basale	100%

<sup>a</sup> Imputazione secondo l'algoritmo TLOVR.

<sup>b</sup> Ai Non-completanti è stato imputato il fallimento: ai pazienti che sono usciti dallo studio prematuramente è stata attribuita una variazione uguale a 0.

*Efficacia di PREZISTA con cobicistat in pazienti pediatrici*

Lo studio in aperto, di fase II/III GS-US-216-0128 ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di darunavir 800 mg e cobicistat 150 mg (somministrati come compresse separate) e almeno 2 NRTI in 7 adolescenti con infezione da HIV-1 precedentemente trattati, virologicamente soppressi, di peso corporeo pari o superiore a 40 kg. I pazienti erano in terapia con un regime antiretrovirale stabile (da almeno 3 mesi), costituito da darunavir co-somministrato con ritonavir, associato a 2 NRTI. I pazienti sono passati da ritonavir a cobicistat 150 mg una volta al giorno e hanno proseguito l'assunzione di darunavir (N = 7) e 2 NRTI.

<b>Outcome virologico alla settimana 48 in adolescenti precedentemente trattati con ART, virologicamente soppressi</b>	
GS-US-216-0128	
Risultati alla settimana 48	Darunavir/cobicistat + almeno 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL secondo l'approccio Snapshot FDA	85,7% (6)

Mediana della variazione nella percentuale di cellule CD4+ rispetto al basale <sup>a</sup>	-6,1%
Mediana della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale <sup>a</sup>	-342 cellule/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Nessuna imputazione (dati osservati).

### *Gravidanza e postpartum*

La somministrazione di darunavir/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno) in combinazione con un regime di background è stata valutata in uno studio clinico con 36 donne in gravidanza (18 donne in ciascun braccio) durante il secondo e il terzo trimestre e nel postpartum.

La risposta virologica è stata preservata per tutto il periodo di studio in entrambi i bracci di trattamento. Non si è verificata alcuna trasmissione madre-figlio nei bambini nati da 31 pazienti che sono rimaste in trattamento antiretrovirale durante il parto.

Non sono stati registrati nuovi risultati di sicurezza clinicamente rilevanti rispetto al noto profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir negli adulti con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di darunavir, somministrato in associazione a cobicistat o ritonavir, sono state valutate in volontari sani adulti e in pazienti con infezione da HIV-1. L'esposizione a darunavir è stata maggiore nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto a quella dei soggetti sani. L'aumento dell'esposizione a darunavir nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto ai soggetti sani, può essere spiegato da una maggiore concentrazione dell' $\alpha_1$ -glicoproteina acida (AAG) nei pazienti con infezione da HIV-1, che ha causato un maggiore legame di darunavir all'AAG plasmatica e quindi, concentrazioni plasmatiche più elevate.

Darunavir è principalmente metabolizzato dal CYP3A. Cobicistat e ritonavir inibiscono il CYP3A, aumentando quindi notevolmente le concentrazioni plasmatiche di darunavir.

Per informazioni sulle proprietà farmacocinetiche di cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

### Assorbimento

Darunavir è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. La concentrazione massima plasmatica di darunavir in presenza di ritonavir a basso dosaggio è generalmente raggiunta entro 2,5 - 4,0 ore.

La biodisponibilità orale assoluta di una dose singola da 600 mg del solo darunavir è stata di circa il 37% aumentando a quasi l'82% in presenza di una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno. L'effetto di potenziamento farmacocinetico complessivo di ritonavir è stato un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando è stata somministrata per via orale una singola dose di darunavir da 600 mg in associazione con una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Se la somministrazione non è accompagnata dal cibo, la biodisponibilità relativa di darunavir in presenza di cobicistat o ritonavir a basso dosaggio è inferiore a quella relativa alla somministrazione accompagnata da cibo. Quindi, PREZISTA compresse deve essere assunto con cobicistat o ritonavir e accompagnato da cibo. Il tipo di alimenti non esercita alcun effetto sull'esposizione a darunavir.

### Distribuzione

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' $\alpha_1$ -glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di  $88,1 \pm 59,0$  l (media  $\pm$  DS) e aumentava a  $131 \pm 49,9$  l (media  $\pm$  DS) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al dì.

### Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (*human liver microsomes* - HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isozima CYP3A4. Uno studio clinico con darunavir <sup>14</sup>C nei volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg, era dovuta al principio attivo parentale. Sono stati identificati nell'uomo almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir. Tutti hanno mostrato un'attività contro l'HIV wild type di almeno 10 volte inferiore a quella di darunavir.

### Eliminazione

Dopo una dose da 400/100 mg di darunavir <sup>14</sup>C con ritonavir, è stato possibile individuare il 79,5% e il 13,9% della dose somministrata di darunavir <sup>14</sup>C nelle feci e nelle urine, rispettivamente. Darunavir immutato era presente in una percentuale pari a circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, nelle feci e nelle urine, rispettivamente. L'emivita di eliminazione finale di darunavir è stata di circa 15 ore, se somministrato in associazione a ritonavir. La clearance plasmatica di darunavir da solo (150 mg) e in presenza di una bassa dose di ritonavir è stata di 32,8 l/h e di 5,9 l/h, rispettivamente.

### Popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica*

I dati di farmacocinetica di darunavir in associazione con ritonavir, assunto due volte al giorno, in 74 pazienti precedentemente trattati, di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso corporeo di almeno 20 kg, mostrano che la somministrazione di dosi di PREZISTA/ritonavir calcolate in base al peso corporeo risultano in un'esposizione a darunavir comparabile a quella degli adulti in terapia con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto due volte al giorno, in 14 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 15 kg a < 20 kg, hanno mostrato che i dosaggi basati sul peso corporeo sono risultati in una esposizione di darunavir comparabile a quelle ottenute negli adulti che hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto due volte al giorno, in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, ha mostrato che la somministrazione di PREZISTA/ritonavir al dosaggio di 800/100 mg una volta al giorno risulta in un'esposizione a darunavir comparabile a quella ottenuta negli adulti che hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno. Pertanto, la stessa dose giornaliera può essere usata negli adolescenti precedentemente trattati, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, senza mutazioni di resistenza associate a darunavir (DRV-RAMs)\* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cell x 10<sup>6</sup>/L (vedere paragrafo 4.2).

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

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir preso una volta al giorno in 10 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg fino a < 20 kg, ha mostrato che le dosi basate sul peso corporeo sono risultate in un'esposizione a darunavir che era comparabile a quella raggiunta negli adulti che ricevevano PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). In aggiunta, il modello farmacocinetico e la simulazione dell'esposizione a darunavir nei pazienti pediatrici di età tra 3 e < 18 anni ha confermato l'esposizione a darunavir come osservato negli studi clinici e ha consentito l'identificazione del regime giornaliero di PREZISTA/ritonavir sulla base del peso corporeo per i pazienti pediatrici di peso corporeo di almeno 15 kg che sono sia naïve alla terapia ART o precedentemente trattati senza mutazioni di resistenza associate a darunavir (DRV-RAMs\*) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cell x 10<sup>6</sup>/L (vedere paragrafo 4.2).

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

La farmacocinetica di darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg in pazienti pediatrici è stata studiata in 7 adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, di peso pari o superiore a 40 kg nell'ambito dello studio GS-US-216-0128. La media geometrica di esposizione ( $AUC_{\tau}$ ) nell'adolescente era simile per darunavir e maggiore del 19% per cobicistat rispetto alle esposizioni ottenute negli adulti trattati con darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg nello studio GS-US-216-0130. La differenza osservata per cobicistat non è stata ritenuta clinicamente rilevante.

	<b>Adulti nello studio GS-US-216-0130, settimana 24 (Riferimento)<sup>a</sup> Media (%CV) GLSM</b>	<b>Adolescenti nello studio GS-US-216-0128, giorno 10 (Test)<sup>b</sup> Media (%CV) GLSM</b>	<b>GLSM Ratio (90% IC) (Test/Riferimento)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Parametro PK di DRV</b>			
$AUC_{\tau}$ (h.ng/mL) <sup>d</sup>	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/mL)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
$C_{\tau}$ (ng/mL) <sup>d</sup>	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>Parametro PK di COBI</b>			
$AUC_{\tau}$ (h.ng/mL) <sup>d</sup>	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/mL)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
$C_{\tau}$ (ng/mL) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>a</sup> Dati della PK intensiva alla settimana 24 ottenuti da soggetti che hanno ricevuto DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Dati della PK intensiva al giorno 10 ottenuti da soggetti che hanno ricevuto DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 per  $AUC_{\tau}$  e  $C_{\tau}$ .

<sup>d</sup> La concentrazione alla pre-dose (0 ore) è stata usata come surrogato della concentrazione a 24 ore ai fini della stima di  $AUC_{\tau}$  and  $C_{\tau}$  nello Studio GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 e N=5 per GLSM di  $C_{\tau}$  rispettivamente nello studio GS-US-216-0130 e nello studio GS-US-216-0128.

#### *Pazienti anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV, ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è così differente nel range di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (n=12, età ≥ 65) (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, per i pazienti con età superiore ai 65 anni, i dati a disposizione erano limitati.

#### *Genere*

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

#### *Compromissione renale*

I risultati derivanti da uno studio clinico sui bilanci di massa condotto con darunavir <sup>14</sup>C con ritonavir, hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata, è escreta nelle urine come immodificata.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica della popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è

stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (CrCl fra 30 - 60 ml/min, n=20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio clinico sulla somministrazione di una dose multipla di PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al dì, è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, n=8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, n=8), erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Comunque, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di tale aumento non è nota, quindi PREZISTA deve essere utilizzato con cautela. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### *Gravidanza e postpartum*

L'esposizione a darunavir totale e ritonavir dopo assunzione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale è risultata generalmente più bassa durante la gravidanza in confronto al postpartum. Tuttavia, considerando la frazione libera di darunavir (i.e. attivo), i parametri farmacocinetici sono risultati meno ridotti durante la gravidanza rispetto al postpartum, a causa di un aumento della frazione libera di darunavir durante la gravidanza rispetto al postpartum.

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza (n=12)</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

<sup>a</sup> n=11 per AUC<sub>12h</sub>

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza (n=17)</b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza (n=15)</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) (n=16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> e C<sub>min</sub> per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 28%, 26% e 26% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di darunavir totale di C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> e C<sub>min</sub> erano inferiori del 18%, 16% e superiori del 2% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir alla dose di 800/100 mg una volta al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> e C<sub>min</sub> per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 33%, 31% e 30% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> e C<sub>min</sub> relativi a darunavir totale erano inferiori del 29%, 32% e del 50% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg una volta al giorno durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir. Nelle donne che hanno ricevuto

darunavir/cobicistat durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di darunavir totale, erano inferiori rispettivamente del 49%, 56% e 92% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di darunavir totale, erano inferiori rispettivamente del 37%, 50% e 89% se comparati con il postpartum. Anche la frazione non legata è risultata sostanzialmente ridotta, incluse riduzioni dei livelli di  $C_{min}$  di circa il 90%. La causa principale di queste basse esposizioni è una marcata riduzione dell'esposizione a cobicistat in conseguenza dell'induzione enzimatica associata alla gravidanza (vedere di seguito).

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza (n = 7)</b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza (n=6)</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47,991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

L'esposizione a cobicistat è risultata inferiore durante la gravidanza, portando potenzialmente ad un potenziamento subottimale di darunavir. Durante il secondo trimestre di gravidanza,  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 50%, 63% e 83%, se comparati con il postpartum. Durante il terzo trimestre di gravidanza,  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 27%, 49% e 83%, se comparati con il postpartum.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità negli animali sono stati effettuati esponendo gli animali fino ai livelli clinici di esposizione con il solo darunavir nei topi, nei ratti e nei cani e in associazione a ritonavir nei ratti e nei cani.

Negli studi tossicologici a dosi ripetute condotti nei topi, nei ratti e nei cani, sono stati osservati solo effetti limitati del trattamento con darunavir. Nei roditori, gli organi bersaglio identificati erano il sistema ematopoietico, il sistema di coagulazione del sangue, il fegato e la tiroide. È stata riscontrata una diminuzione variabile ma limitata dei parametri correlati ai globuli rossi, unitamente ad aumenti del tempo di tromboplastina parziale attivata.

Sono state osservate variazioni a carico di fegato (ipertrofia degli epatociti, vacuolizzazione, aumento degli enzimi epatici) e tiroide (ipertrofia follicolare). Nel ratto, l'associazione di darunavir e ritonavir ha prodotto un lieve aumento dell'effetto sui parametri eritrocitari, su fegato e tiroide e un incremento dell'incidenza di fibrosi delle isole pancreatiche (solo nei topi maschi), rispetto al trattamento con il solo darunavir. Nel cane, non sono stati identificati tossicità maggiore o organi bersaglio fino a esposizioni equivalenti all'esposizione clinica alla dose raccomandata.

In uno studio condotto nei ratti, il numero di corpi lutei e impianti sono diminuiti in presenza di tossicità materna. Altrimenti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con darunavir fino a 1.000 mg/kg/day e livelli di esposizione al di sotto ( $AUC - 0,5$  volte) di quelli riscontrati negli uomini alla dose clinicamente raccomandata. Fino agli stessi livelli di dosaggio, non è stata osservata alcuna teratogenicità con l'impiego di darunavir nei ratti e nei conigli, in caso di monosomministrazione, né nei topi quando è stato somministrato in associazione a ritonavir. I livelli di esposizione erano più bassi di quelli relativi alla dose clinica raccomandata per l'uso nell'uomo. In una valutazione dello sviluppo pre- e post-natale dei ratti, darunavir con e senza la co-somministrazione di ritonavir, ha provocato un temporaneo calo dell'aumento ponderale dei piccoli prima dello svezzamento ed è stato riscontrato un lieve ritardo nell'apertura di occhi e orecchie. Darunavir in associazione a ritonavir ha provocato una riduzione del numero di piccoli che hanno manifestato il riflesso di trasalimento al giorno 15 dell'allattamento e una ridotta sopravvivenza dei piccoli durante l'allattamento. Questi effetti possono essere secondari all'esposizione dei piccoli alla sostanza attiva attraverso il latte materno e/o la tossicità materna. Nessuna funzione post-svezzamento

è stata influenzata da darunavir somministrato da solo o in associazione a ritonavir. Nei giovani ratti che hanno ricevuto darunavir fino ai giorni 23-26, è stato osservato un aumento della mortalità con convulsioni in alcuni animali. L'esposizione nel plasma, fegato e cervello è stata significativamente più alta che nei ratti adulti dopo somministrazione di dosi paragonabili in mg/kg tra i giorni 5 e 11 di età. Dopo il giorno 23 di vita, l'esposizione è risultata comparabile a quella dei ratti adulti. È probabile che tale esposizione incrementata fosse dovuta almeno parzialmente alla immaturità degli enzimi metabolizzanti il farmaco nei giovani ratti. Nessun decesso correlato al trattamento è stato osservato nei ratti giovani cui è stato somministrato il dosaggio di 1.000 mg/kg di darunavir (dose singola) al giorno di vita 26 e il dosaggio di 500 mg/kg (dose ripetuta) dal giorno 23 al giorno 50 di età, e le esposizioni ed il profilo di tossicità erano paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti.

A causa delle conoscenze incomplete sullo sviluppo della barriera ematoencefalica e del corredo enzimatico epatico negli esseri umani, PREZISTA associato a basse dosi di ritonavir non deve essere usato in pazienti pediatriche al di sotto dei 3 anni di età.

Il potenziale cancerogeno di darunavir è stato valutato in uno studio durato fino a 104 settimane somministrando il farmaco con sondino orale a topi e ratti. Sono stati somministrati dosaggi giornalieri di 150, 450 e 1.000 mg/kg ai topi e di 50, 150 e 500 mg/kg ai ratti. Sono stati osservati aumenti dose dipendenti dell'incidenza di adenoma e carcinoma epatocellulare sia nei maschi che nelle femmine di entrambe le specie.

Sono stati osservati adenomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi. La somministrazione di darunavir non ha causato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di alcuna altra neoplasia maligna o benigna né nei topi né nei ratti. I tumori epatocellulari e tiroidei osservati nei roditori sono considerati di scarsa rilevanza negli uomini. La somministrazione ripetuta di darunavir ai ratti ha causato induzione degli enzimi microsomiali epatici ed aumento dell'eliminazione di ormone tiroideo, cosa che è predittiva nei ratti, ma non negli uomini, di neoplasia tiroidea. Alle dosi più alte testate, l'esposizione (calcolata come AUC) a darunavir era compresa tra 0,4 e 0,7 volte nei topi, 0,7 e 1 volta nei ratti, rispetto a quella osservata negli uomini alla dose terapeutica raccomandata.

Dopo 2 anni di somministrazione di darunavir con esposizione uguale o inferiore a quella umana, sono state osservate variazioni a livello renale nei topi (nefrosi) e nei ratti (nefropatia cronica progressiva).

Darunavir non si è rivelato mutageno o genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo* inclusi la mutazione inversa batterica (test di Ames), l'aberrazione cromosomica nei linfociti umani e il test del micronucleo *in vivo* nei topi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Idrossipropilcellulosa  
Cellulosa microcristallina  
Carmellosa sodica  
Acido citrico monoidrato  
Sucralosio  
Aroma di fragola  
Aroma di mascheramento  
Sodio metil paraidrossibenzoato (E219)  
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)  
Acqua purificata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non refrigerare o congelare. Evitare l'esposizione a calore eccessivo.

Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone per dose multipla di vetro ambrato contenente 200 ml di sospensione con chiusura in polipropilene e guarnizione in LDPE, confezionato con una pipetta dosatrice graduata per la somministrazione orale da 6 ml con tacche da 0,2 ml. Il collo del flacone presenta un inserto in polietilene a bassa densità (LDPE) che ospita la pipetta dosatrice.

PREZISTA sospensione orale è disponibile in confezioni contenenti un flacone.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Agitare vigorosamente il flacone prima di ogni dose. La pipetta dosatrice fornita non deve essere usata con altri medicinali.

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/380/006

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Febbraio 2007

Data del rinnovo più recente: 19 Settembre 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PREZISTA 75 mg compresse rivestite con film.  
PREZISTA 150 mg compresse rivestite con film.  
PREZISTA 600 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### PREZISTA 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita contiene 75 mg di darunavir (come etanolato).

### PREZISTA 150 mg compresse rivestite con film.

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di darunavir (come etanolato).

### PREZISTA 600 mg compresse rivestite con film.

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di darunavir (come etanolato).

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene massimo 2,750 mg di giallo tramonto FCF (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

### PREZISTA 75 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.

Compressa bianca di forma oblunga di 9,2 mm, con "75" inciso su un lato e "TMC" sull'altro.

### PREZISTA 150 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.

Compressa bianca di forma ovale di 13,7 mm, con "150" inciso su un lato e "TMC" sull'altro.

### PREZISTA 600 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.

Compressa arancione di forma ovale di 21,1 mm, con "600MG" inciso su un lato e "TMC" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

PREZISTA, co-somministrato con una bassa dose di ritonavir è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento antiretrovirale dei pazienti affetti dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) (vedere paragrafo 4.2).

PREZISTA compresse da 75 mg, 150 mg e 600 mg può essere utilizzato per stabilire un regime appropriato (vedere paragrafo 4.2):

- Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART), inclusi quelli fortemente trattati in precedenza
- Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in pazienti pediatrici, dai 3 anni di età e con un peso di almeno 15 kg.

La scelta di iniziare un trattamento con PREZISTA co-somministrato con una bassa dose di ritonavir, deve tenere in attenta considerazione i precedenti trattamenti del singolo paziente e le mutazioni associate ai diversi farmaci. L'analisi del genotipo o del fenotipo (laddove disponibile) e la storia del

tipo di terapia precedente devono fungere da guida nell'impiego di PREZISTA (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Dopo che la terapia con PREZISTA è stata iniziata, i pazienti devono essere avvisati di non modificare il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

### Posologia

PREZISTA deve essere sempre somministrato per via orale unitamente ad una bassa dose di ritonavir quale potenziatore farmacocinetico e in associazione ad altri medicinali antiretrovirali. Pertanto, prima di iniziare la terapia con PREZISTA, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir.

PREZISTA è anche disponibile come sospensione orale per l'uso in pazienti impossibilitati a deglutire le compresse di PREZISTA (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA sospensione orale).

### *Pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali*

La dose raccomandata di PREZISTA è di 600 mg due volte al giorno co-somministrato con ritonavir 100 mg due volte al giorno, insieme al cibo. PREZISTA compresse da 75 mg, 150 mg e 600 mg può essere utilizzato per raggiungere il regime di 600 mg due volte al giorno.

L'utilizzo delle compresse da 75 mg e 150 mg per raggiungere la dose raccomandata è appropriato quando vi è la possibilità di ipersensibilità ai coloranti specifici o difficoltà a deglutire le compresse da 600 mg.

### *Pazienti adulti naïve al trattamento antiretrovirale*

Per le raccomandazioni di dosaggio in pazienti naïve al trattamento antiretrovirale vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse.

### *Pazienti pediatriche naïve al trattamento con antiretrovirali (da 3 a 17 anni di età e peso corporeo di almeno 15 kg)*

La dose di PREZISTA e ritonavir nei pazienti pediatriche calcolata sulla base del peso corporeo è indicata nella tabella sottostante.

<b>Dose raccomandata per i pazienti pediatriche naïve al trattamento (3-17 anni) con PREZISTA compresse e ritonavir<sup>a</sup></b>	
<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose (una volta al giorno con il cibo)</b>
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir una volta al giorno
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir una volta al giorno
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir una volta al giorno

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml

### *Pazienti pediatriche precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (da 3 a 17 anni di età e con peso corporeo di almeno 15 kg)*

È solitamente raccomandata l'assunzione di PREZISTA due volte al giorno con ritonavir insieme al cibo.

Può essere usato il regime di PREZISTA una volta al giorno con ritonavir, insieme al cibo, nei pazienti precedentemente esposti a medicinali antiretrovirali ma senza alcuna mutazione di resistenza associata a darunavir (DRV RAM)\* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA <100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+ ≥ 100 cellule x 10<sup>6</sup>/L.

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

La dose di PREZISTA e ritonavir nei pazienti pediatrici calcolata sulla base del peso corporeo è indicata nella tabella sottostante. La dose raccomandata di PREZISTA con bassa dose di ritonavir non deve eccedere la dose raccomandata negli adulti (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno).

<b>Dose raccomandata con PREZISTA compresse e ritonavir<sup>a</sup> per il trattamento dei pazienti pediatrici (3-17 anni) precedentemente trattati con antiretrovirali</b>		
<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose (una volta al giorno con il cibo)</b>	<b>Dose (due volte al giorno con il cibo)</b>
≥ 15 kg a < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir una volta al giorno	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir due volte al giorno
≥ 30 kg a < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir una volta al giorno	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir due volte al giorno
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir una volta al giorno	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir due volte al giorno

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml

Per i pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART è raccomandato il test genotipico. Tuttavia, qualora non fosse possibile effettuare il test genotipico, si raccomanda il regime di PREZISTA/ritonavir una volta al giorno nei pazienti pediatrici naïve al trattamento con inibitori della proteasi dell'HIV e il regime di due volte al giorno è raccomandato nei pazienti precedentemente trattati con gli inibitori della proteasi dell'HIV.

L'utilizzo delle sole compresse da 75 mg e da 150 mg o della sospensione orale 100 mg/ml per raggiungere la dose raccomandata di PREZISTA può essere appropriato in caso di possibile ipersensibilità a specifici agenti coloranti.

#### *Raccomandazioni sulle dosi dimenticate*

In caso venga dimenticata una dose di PREZISTA e/o ritonavir entro 6 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma la dose prescritta di PREZISTA e ritonavir insieme al cibo appena possibile. Nel caso in cui siano trascorse più di 6 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

Questa raccomandazione si basa sull'emivita di 15 ore del darunavir in presenza di ritonavir e l'intervallo raccomandato tra le dosi di circa 12 ore.

In caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, il paziente deve assumere un'altra dose di PREZISTA con ritonavir insieme al cibo il prima possibile. Se il paziente vomita più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che il paziente assuma un'altra dose di PREZISTA con ritonavir fino all'orario abituale della dose successiva.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e pertanto PREZISTA deve essere usato con cautela in questa fascia di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Darunavir è metabolizzato dal sistema epatico. Non è raccomandato l'aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh), comunque PREZISTA deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa. Una compromissione epatica severa può comportare un incremento dell'esposizione a darunavir e un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Quindi PREZISTA non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica di grado severo (Classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Compromissione renale*

Nei pazienti affetti da compromissione renale, non occorre apportare alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

PREZISTA/ritonavir non deve essere usato nei bambini con peso corporeo inferiore a 15 kg in quanto non è stata stabilita la dose per questa popolazione in un numero sufficiente di pazienti (vedere paragrafo 5.1). PREZISTA/ritonavir non deve essere usato nei bambini sotto i 3 anni di età a causa di problemi di sicurezza (vedere i paragrafi 4.4 e 5.3).

La dose di PREZISTA e ritonavir calcolata sulla base del peso corporeo è indicata nelle tabelle soprastanti.

### *Gravidanza e postpartum*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per darunavir/ritonavir durante la gravidanza e il postpartum. PREZISTA/ritonavir deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.2).

### Metodo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti ad assumere PREZISTA con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh).

Associazione di induttori forti del CYP3A4 come la rifampicina con PREZISTA e concomitante basso dosaggio di ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con un medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione di PREZISTA e di basse dosi di ritonavir con principi attivi la cui *clearance* sia altamente dipendente dal CYP3A e per i quali l'aumento delle concentrazioni plasmatiche sia associato a eventi avversi gravi e/o che mettono a rischio la vita del paziente. Questi principi attivi comprendono ad esempio:

- alfuzosina
- amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina
- astemizolo, terfenadina
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5)
- alcaloidi della segale cornuta (quali diidroergotamina, ergotamina, ergometrina e metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetina
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapina, sertindolo (vedere paragrafo 4.5)

- triazolam, midazolam somministrato oralmente (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, avanafil
- simvastatina, lovastatina e lomitapide (vedere paragrafo 4.5)
- ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È consigliata una regolare valutazione della risposta virologica. Nelle situazioni di mancanza o perdita di risposta virologica, deve essere effettuato il test di resistenza.

PREZISTA deve essere sempre somministrato per via orale con basse dosi di ritonavir, come potenziatore farmacocinetico e in associazione ad altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, prima di iniziare la terapia con PREZISTA, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir come appropriato.

L'aumento della dose di ritonavir rispetto a quella raccomandata nel paragrafo 4.2 non ha influito significativamente sulle concentrazioni di darunavir. Non è raccomandato alterare la dose di ritonavir.

Darunavir si lega in modo predominante alla  $\alpha$ -1-glicoproteina acida. Questo legame proteico è concentrazione dipendente, indicativo di saturazione di legame. Pertanto non può essere escluso lo spiazzamento di medicinali fortemente legati alla  $\alpha$ -1-glicoproteina acida (vedere paragrafo 4.5).

##### Pazienti precedentemente trattati con ART – monosomministrazione giornaliera

PREZISTA usato in associazione a cobicistat o a basse dosi di ritonavir in monosomministrazione giornaliera in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere usato in pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  copie/ml e conta delle cellule CD4+  $< 100 \times 10^6$  cellule /L (vedere paragrafo 4.2). Le combinazioni con il regime di base ottimizzato (*Optimised Background Regimen* - OBR) diverse da  $\geq 2$  NRTI non sono state studiate in questa popolazione. Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi dal B (vedere paragrafo 5.1).

##### Popolazione pediatrica

PREZISTA non è raccomandato per l'uso nei pazienti pediatrici al di sotto dei 3 anni di età o con un peso corporeo inferiore a 15 kg (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

##### Gravidanza

PREZISTA/ritonavir deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale.

È necessario prestare cautela nelle donne in gravidanza che abbiano trattamenti concomitanti che possono ridurre ulteriormente l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

##### Pazienti anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di PREZISTA nei pazienti con età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela nella somministrazione di PREZISTA nei pazienti anziani per i quali si registrano con maggiore frequenza disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

##### Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (n=3.063), sono state riportate in 0,4% di pazienti reazioni cutanee gravi che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS (Eruzione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici) e Sindrome di Stevens-Johnson sono state riferite raramente ( $< 0,1\%$ ), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. PREZISTA devono essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee gravi. Queste possono includere ma non essere limitate a rash grave o rash accompagnato da febbre,

malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

Il rash si è verificato più comunemente nei pazienti precedentemente trattati che ricevevano un regime contenente PREZISTA/ritonavir + raltegravir rispetto ai pazienti che ricevevano PREZISTA/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza PREZISTA (vedi paragrafo 4.8)

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. PREZISTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota alle sulfonamidi.

#### Epatotossicità

Con l'uso di PREZISTA è stata riferita epatite farmaco-indotta (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (n=3.063), è stata riportata epatite in 0,5% di pazienti che ricevevano una terapia antiretrovirale di associazione contenente PREZISTA/ritonavir. Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare alterazioni della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente letali. In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, riferirsi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con PREZISTA/ritonavir devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio, in caso di aumento di ASL e ALT, deve essere tenuto in considerazione per i pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o in pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con PREZISTA/ritonavir.

Qualora si evidenzino una nuova alterazione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando PREZISTA/ritonavir deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

#### Pazienti con condizioni cliniche concomitanti

##### *Compromissione epatica*

Il profilo di sicurezza ed efficacia di PREZISTA non è stato determinato per i pazienti con gravi disturbi epatici concomitanti. PREZISTA è quindi controindicato nei pazienti affetti da grave compromissione epatica. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero PREZISTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

##### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose di darunavir/ritonavir o precauzioni. Poiché darunavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale. Pertanto in questi pazienti non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

##### *Pazienti emofiliaci*

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed emartrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B, trattati con gli inibitori delle proteasi (PI). Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli PI è stato continuato, oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofiliaci devono pertanto essere consapevoli della possibilità di aumento degli episodi emorragici.

### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia da considerarsi multifattoriale (concomitante uso di corticosteroidi, consumo di alcol, immunodepressione grave, indice di massa corporea elevato), casi di osteonecrosi sono stati riportati particolarmente in pazienti con malattia da HIV avanzata e/o esposizione prolungata alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). I pazienti devono essere avvisati di mettersi in contatto con il medico in caso in cui abbiano dolori o rigidità articolari o difficoltà di movimento delle articolazioni.

### Sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria

Nei pazienti HIV positivi con immunodeficienza grave, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). È necessario valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Inoltre, negli studi clinici in cui sono stati co-somministrati PREZISTA e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### Interazioni con altri medicinali

Parecchi degli studi di interazione sono stati condotti con dosi di darunavir inferiori alla dose raccomandata. Perciò gli effetti sui medicinali co-somministrati possono risultare sottostimati e pertanto può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza. Per informazioni complete sulle interazioni con altri medicinali, vedere paragrafo 4.5.

Efavirenz in associazione con PREZISTA potenziato una volta al giorno può determinare  $C_{min}$  subottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con PREZISTA, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Farmaco-interazioni potenzialmente pericolose per la vita e fatali sono state riportate in pazienti trattati con colchicina e potenti inibitori del CYP3A e delle glicoproteine-P (P-gp) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

PREZISTA compresse da 600 mg contiene giallo tramonto FCF (E110), che può causare una reazione allergica.

PREZISTA 75 mg, 150 mg e 600 mg compresse contengono meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

##### **Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con ritonavir**

Darunavir e ritonavir sono inibitori di CYP3A, CYP2D6 e P-gp. La co-somministrazione di darunavir/ritonavir con altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP3A e/o CYP2D6 o trasportati da P-gp può determinare un aumento dell'esposizione sistemica di tali medicinali che può aumentare o prolungare l'effetto terapeutico e le reazioni avverse.

La co - somministrazione di darunavir / ritonavir con medicinali che hanno metaboliti attivi formati dal CYP3A può provocare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi, con conseguente potenziale perdita del loro effetto terapeutico (vedere la tabella delle interazioni di seguito).

PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir, non deve essere associato con altri medicinali che siano altamente dipendenti dal CYP3A per la *clearance* e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato con eventi avversi gravi o che pongono il paziente in pericolo di vita (ristretta finestra terapeutica) (vedere paragrafo 4.3).

L'effetto complessivo di potenziamento farmacocinetico dovuto a ritonavir è stato determinato in un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando una dose singola di 600 mg di darunavir è stata somministrata per via orale in associazione con 100 mg di ritonavir due volte al giorno. Perciò PREZISTA deve essere somministrato solo in associazione con ritonavir a bassa dose come potenziatore farmacocinetico (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Uno studio clinico in cui è stato utilizzato un cocktail di medicinali metabolizzati dai citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 ha dimostrato aumento di attività nei citocromi CYP2C9 e CYP2C19 e inibizione dell'attività del CYP2D6, in presenza di darunavir/ritonavir, che possono essere attribuiti alla presenza della bassa dose di ritonavir. La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2D6 (quali flecainide, propafenone e metoprololo) può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con il conseguente incremento o prolungamento del loro effetto terapeutico e delle reazioni avverse.

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C9 (come warfarina) e dal CYP2C19 (come metadone) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Sebbene l'effetto sul CYP2C8 sia stato studiato soltanto *in vitro*, la co-somministrazione di darunavir e ritonavir e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8 (quali paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Ritonavir inibisce i trasportatori glicoproteina-P (P-gp), OATP1B1 e OATP1B3, e la co-somministrazione con i substrati di questi trasportatori può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (ad es. dabigatran etexilato, digossina, statine e bosentan; vedere la Tabella delle interazioni sotto).

##### **Medicinali che modificano l'esposizione a darunavir/ritonavir**

Darunavir e ritonavir sono metabolizzati dal CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività del CYP3A aumentino la *clearance* di darunavir e ritonavir, determinando una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e ritonavir (ad esempio rifampicina, Erba di San Giovanni, lopinavir).

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con altri medicinali che inibiscono l'attività del CYP3A, può diminuire la *clearance* di darunavir e ritonavir, determinandone un aumento delle concentrazioni plasmatiche (ad esempio indinavir, azoli antifungini come il clotrimazolo).

Tali interazioni sono descritte nella tabella sottostante.



### **Tabella delle interazioni**

Le interazioni tra PREZISTA/ritonavir e gli agenti antiretrovirali e non antiretrovirali, sono elencate nella tabella sottostante. Il senso della freccia per ogni parametro farmacocinetico è basato sulla media geometrica con intervallo di confidenza del 90% quando compreso ( $\leftrightarrow$ ), inferiore ( $\downarrow$ ) o superiore ( $\uparrow$ ) all'intervallo 80-125% (non determinato è indicato con "ND").

Diversi studi di interazione (indicati con # nella tabella sottostante) sono stati condotti con dosaggi di darunavir inferiori al dosaggio raccomandato o con regimi posologici diversi (vedere paragrafo 4.2 Posologia). Quindi gli effetti sui medicinali co-somministrati possono essere sottostimati e può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza.

La seguente lista di esempi di interazioni farmaco-farmaco non è esaustiva e quindi la scheda tecnica di ciascun farmaco che viene co-somministrato con PREZISTA deve essere consultata per le informazioni relative alla via metabolica, ai meccanismi di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere per quanto riguarda la co-somministrazione.

<b>INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE IN ASSOCIAZIONE CON ALTRI MEDICINALI</b>		
<b>Esempi di medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazione Media geometrica del cambiamento (%)</b>	<b>Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione</b>
<b>ANTIRETROVIRALI HIV</b>		
<b><i>Inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Usando studi di confronto incrociati ai dati storici di farmacocinetica	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamento della dose
Raltegravir	Alcuni studi clinici suggeriscono che raltegravir può causare una modesta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir.	Allo stato attuale l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non appare clinicamente rilevante. PREZISTA co-somministrato con una bassa dose di ritonavir e raltegravir può essere usato senza aggiustamento della dose.
<b><i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i></b>		
Didanosina 400 mg una volta al giorno.	didanosina AUC $\downarrow$ 9% didanosina C <sub>min</sub> ND didanosina C <sub>max</sub> $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir C <sub>min</sub> $\leftrightarrow$ darunavir C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$	L'associazione di PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e didanosina può essere utilizzata senza aggiustamenti della dose. Didanosina si deve somministrare a stomaco vuoto, perciò deve essere somministrata 1 ora prima o 2 ore dopo la somministrazione di PREZISTA/ritonavir assunti con cibo.
Tenofovir disoproxil 245 mg una volta al giorno. ‡	tenofovir AUC $\uparrow$ 22% tenofovir C <sub>min</sub> $\uparrow$ 37% tenofovir C <sub>max</sub> $\uparrow$ 24% #darunavir AUC $\uparrow$ 21% #darunavir C <sub>min</sub> $\uparrow$ 24% #darunavir C <sub>max</sub> $\uparrow$ 16% ( $\uparrow$ tenofovir dall'effetto sui trasportatori MDR-1 nei tubuli renali)	Il monitoraggio della funzione renale può essere indicato quando PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir è dato in associazione con tenofovir disoproxil, particolarmente in pazienti con concomitanti disturbi sistemici o renali, o in pazienti che assumono agenti nefrotossici.

Emtricitabina/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	La dose raccomandata di emtricitabina/tenofovir alafenamide in cosomministrazione con PREZISTA con basse dosi di ritonavir è di 200/10 mg una volta al giorno.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Stavudina Zidovudina	Non studiata. Basandosi sulle differenti vie di eliminazione degli altri NRTI quali zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, che sono principalmente escrete per via renale, e abacavir il cui metabolismo non è mediato dal CYP450, non ci si aspettano interazioni tra questi medicinali e PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir.	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir può essere somministrato con questi NRTI senza aggiustamenti della dose.
<b><i>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno.	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz dall'inibizione del CYP3A) (↓ darunavir dall'inibizione del CYP3A)	Il monitoraggio clinico della tossicità sul sistema nervoso centrale associata con l'aumentata esposizione ad efavirenz può essere indicato quando PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir è dato in associazione con efavirenz. Efavirenz in associazione con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare C <sub>min</sub> sub-ottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con PREZISTA/ritonavir, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg o 600 mg compresse (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina 100 mg due volte al giorno.	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirina C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed etravirina 200 mg due volte al giorno può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.
Nevirapina 200 mg due volte al giorno.	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapina C <sub>max</sub> ↑ 18% # darunavir: le concentrazioni erano concordi con dati storici (↑ nevirapina dall'inibizione del CYP3A)	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e nevirapina può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.
Rilpivirina 150 mg una volta al giorno	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirina C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e rilpivirina può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.

<b><i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) – senza co-somministrazione aggiuntiva di basse dosi di ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
<p>Atazanavir 300 mg una volta al giorno.</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: confronto di atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno vs. atazanavir 300 mg una volta al giorno in associazione con darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno in associazione con atazanavir 300 mg una volta al giorno.</p>	<p>PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed atazanavir può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.</p>
<p>Indinavir 800 mg due volte al giorno.</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: confronto di indinavir/ritonavir 800/100 mg due volte al giorno vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con indinavir 800 mg due volte al giorno.</p>	<p>Quando usato in associazione con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir, in caso di intolleranza, può essere necessario un aggiustamento della dose di indinavir da 800 mg due volte al giorno a 600 mg due volte al giorno.</p>
<p>Saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C<sub>min</sub> ↓ 18% saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: confronto di saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.</p>	<p>Non è raccomandato associare PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir con saquinavir</p>

<b><i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) –con co-somministrazione di basse dosi di ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno.	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	A causa di una diminuzione del 40% nell'esposizione (AUC) di darunavir, non sono state stabilite dosi appropriate dell'associazione. Pertanto l'uso concomitante di PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e il medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg due volte al giorno.	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> basato su valori di dose non normalizzati	
<b>CCR5 ANTAGONISTI</b>		
Maraviroc 150 mg due volte al giorno.	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129% le concentrazioni di darunavir, ritonavir erano concordi con dati storici	La dose di maraviroc deve essere 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con PREZISTA associato a basse dosi di ritonavir.
<b>ANTAGONISTI DEL RECETTORE α1-ADRENERGICO</b>		
Alfuzosina	Sulla base di considerazioni teoriche ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfuzosina. (inibizione del CYP3A)	La co-somministrazione di PREZISTA con basse dosi di ritonavir e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANESTETICI</b>		
Alfentanil	Non studiato. Il metabolismo di alfentanil è mediato da CYP3A e quindi può essere inibito da PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir.	L'uso concomitante con PREZISTA e basse dosi di ritonavir può richiedere di abbassare la dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.
<b>ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI</b>		
Disopiramide Flecainide Lidocaina (sistemica) Mexiletina Propafenone	Non studiato. Ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (inibizione di CYP3A e/o CYP2D6)	Si raccomanda cautela e un monitoraggio della concentrazione terapeutica, se disponibile, quando questi antiaritmici sono co-somministrati con PREZISTA con basse dosi di ritonavir.
Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		La co-somministrazione di PREZISTA con basse dosi di ritonavir e amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Digossina 0,4 mg dose singola	digossina AUC ↑ 61% digossina C <sub>min</sub> ND digossina C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑digossina dovuto alla probabile inibizione della P-gp)	Dal momento che la digossina ha una ristretta finestra terapeutica si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina, nei casi in cui debba essere somministrata a pazienti in terapia con darunavir/ritonavir. La digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto terapeutico desiderato, al momento della verifica dello stato clinico generale del soggetto.

<b>ANTIBIOTICI</b>		
Claritromicina 500 mg due volte al giorno.	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromicina C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Le concentrazioni di 14-OH- claritromicina non sono risultate rilevabili quando associato con PREZISTA/ritonavir. (↑claritromicina dall'inibizione di CYP3A e dalla possibile inibizione di P- gp)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir.  Per la dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Non studiato. La co-somministrazione di PREZISTA potenziato con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante. (inibizione di CYP3A e/o P-gp)	L'uso di PREZISTA potenziato con un anticoagulante orale diretto (DOAC) che è metabolizzato dal CYP3A4 e trasportato dalla P-gp e questi anticoagulanti non è raccomandato in quanto può portare a un aumentato rischio di sanguinamento.
Dabigatran etexilato Edoxaban	dabigatran etexilato (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose singola:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: Devono essere considerati il monitoraggio clinico e/o la riduzione della dose del DOAC quando un DOAC è trasportato dalla P-gp ma non metabolizzato da CYP3A4, inclusi dabigatran etexilato ed edoxaban, è co- somministrato con PREZISTA <sup>7</sup> rtv.
Ticagrelor	Sulla base di considerazioni teoretiche, la co-somministrazione di PREZISTA potenziato con ticagrelor può aumentare le concentrazioni di ticagrelor (inibizione del CYP3A4 e/o glicoproteina-P)	La co-somministrazione di PREZISTA potenziato con ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clopidogrel	Non studiato. Ci si aspetta che la somministrazione concomitante di clopidogrel e PREZISTA potenziato riduca la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel.	La co-somministrazione di clopidogrel con PREZISTA potenziato non è raccomandata. È raccomandato l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono soggetti a inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel).
Warfarin	Non studiato. Le concentrazioni di warfarina possono essere modificate quando co-somministrata con darunavir con basse dosi di ritonavir.	L'indice di normalizzazione internazionale (INR) deve essere monitorato quando warfarina è associata con PREZISTA co- somministrato con basse dosi di ritonavir.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Fenobarbitale Fenitoina	Non studiato. Ci si attende che fenobarbitale e fenitoina riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e il suo potenziatore farmacocinetico. (induzione degli enzimi CYP450)	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir non deve essere usato in associazione con questi medicinali.

Carbamazepina 200 mg due volte al giorno.	Carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepina C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Non si raccomanda aggiustamento di dose per PREZISTA/ritonavir. In caso di necessità di co-somministrazione di PREZISTA/ritonavir e carbamazepina, i pazienti devono essere monitorati attentamente per potenziali eventi avversi da carbamazepina. Deve essere monitorata la concentrazione di carbamazepina ed effettuata la titolazione della dose per ottenere una risposta adeguata. In base ai dati disponibili, la dose di carbamazepina può dover essere ridotta del 25% fino al 50% in presenza di PREZISTA/ritonavir.
Clonazepam	Non studiata. La cosomministrazione di PREZISTA potenziato con clonazepam può aumentare le concentrazioni di clonazepam. (inibizione di CYP3A)	Quando PREZISTA potenziato è co-somministrato con clonazepam si raccomanda il monitoraggio clinico.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
Paroxetina 20 mg una volta al giorno  Sertralina 50 mg una volta al giorno  Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone	paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C <sub>min</sub> ↓ 37% paroxetina C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C <sub>min</sub> ↓ 49% sertralina C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C <sub>max</sub> ↔  L'uso concomitante di PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e questi antidepressivi può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'antidepressivo. (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A)	Se gli antidepressivi sono co-somministrati con PREZISTA con basse dosi di ritonavir, l'approccio raccomandato è una titolazione della dose dell'antidepressivo sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. In aggiunta, pazienti con una dose stabilizzata di questi antidepressivi che iniziano il trattamento con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.  Il monitoraggio clinico è raccomandato quando PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e questi antidepressivi e può essere necessario un aggiustamento della dose dell'antidepressivo.
<b>ANTIEMETICI</b>		
Domperidone	Non studiata.	La co-somministrazione di domperidone con PREZISTA potenziato è controindicata.
<b>ANTIFUNGINI</b>		
Voriconazolo	Non studiata. Ritonavir può diminuire le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. (induzione degli enzimi CYP450)	Voriconazolo non deve essere co-somministrato con PREZISTA con basse dosi di ritonavir a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non giustifichi l'uso di voriconazolo.

<p>Fluconazolo Isavuconazolo Itraconazolo Posaconazolo</p> <p>Clotrimazolo</p>	<p>Non studiata. PREZISTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli antifungini e posaconazolo, isavuconazolo, itraconazolo, fluconazolo può aumentare le concentrazioni di darunavir. (inibizione del CYP3A e/o P-gp)</p> <p>Non studiata. L'uso sistemico concomitante di clotrimazolo e darunavir cosomministrato con basse dosi di ritonavir può aumentare la concentrazione plasmatica di darunavir e/o clotrimazolo. Darunavir AUC<sub>24h</sub> ↑ 33% (farmacocinetica basata su una popolazione modello)</p>	<p>È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se è necessaria la cosomministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare 200 mg.</p>
<b>ANTIGOTTA</b>		
<p>Colchicina</p>	<p>Non studiata. L'uso concomitante di colchicina e darunavir co-somministrati con una dose bassa di ritonavir può aumentare l'esposizione alla colchicina. (inibizione del CYP3A e/o della P-gp)</p>	<p>Se è richiesta una terapia con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir, si raccomanda una riduzione del dosaggio della colchicina o una interruzione del trattamento con la colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. Per i pazienti con compromissione renale o epatica è controindicata la colchicina con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir (vedi paragrafi 4.3 e 4.4)</p>
<b>ANTIMALARICI</b>		
<p>Artemetere/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosi a 0, 8, 24, 36, 48, e 60 ore</p>	<p>artemetere AUC ↓ 16% artemetere C<sub>min</sub> ↔ artemetere C<sub>max</sub> ↓ 18% diidroartemisinina AUC ↓ 18% diidroartemisinina C<sub>min</sub> ↔ diidroartemisinina C<sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C<sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrina C<sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>L'associazione PREZISTA e artemetere/lumefantrina può essere usata senza aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione di lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.</p>
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
<p>Rifampicina Rifapentina</p>	<p>Non studiata. Rifapentina e rifampicina sono forti induttori del CYP3A e hanno mostrato di causare sensibili riduzioni delle concentrazioni degli altri inibitori della proteasi, ciò può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (induzione degli enzimi del CYP450). Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche con rifampicina.</p>	<p>L'associazione di rifapentina con PREZISTA e basse dosi di ritonavir non è raccomandata.  L'associazione di rifampicina con PREZISTA e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>

<p>Rifabutin 150 mg a giorni alterni.</p>	<p>rifabutin AUC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> somma dei metaboliti attivi di rifabutin (molecola progenitrice + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolite)</p> <p>Lo studio di interazione ha evidenziato un'esposizione sistemica giornaliera per rifabutin confrontabile tra il trattamento a 300 mg (una volta al giorno) in monoterapia e 150 mg (a giorni alterni) in associazione con PREZISTA/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) con un aumento dell'esposizione giornaliera di circa 10 volte per il metabolita attivo 25-<i>O</i>-deacetyl rifabutin. Inoltre, la AUC della somma dei metaboliti attivi della rifabutin (molecola progenitrice + metabolita 25-<i>O</i>-deacetile) era aumentata di 1,6 volte, mentre la C<sub>max</sub> è rimasta comparabile.</p> <p>I dati sul confronto con il dosaggio di riferimento (150 mg una volta al giorno) non sono disponibili.</p> <p>(Rifabutin è un induttore e substrato del CYP3A). È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica a darunavir quando PREZISTA co-somministrato con 100 mg di ritonavir era co-somministrato con rifabutin (150 mg a giorni alterni).</p>	<p>Si raccomanda una riduzione della dose di rifabutin del 75% della dose abituale di 300 mg/die (ad es. rifabutin 150 mg (a giorni alterni) ed un più frequente monitoraggio degli eventi avversi correlati alla rifabutin, nei pazienti che ricevono l'associazione con PREZISTA co-somministrato con ritonavir.</p> <p>In caso di problemi di sicurezza, deve essere considerato un ulteriore aumento dell'intervallo di somministrazione di rifabutin e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici di rifabutin. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV.</p> <p>In base al profilo di sicurezza di PREZISTA/ritonavir, questo aumento dell'esposizione a darunavir in presenza di rifabutin non comporta un aggiustamento di dose di PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Sulla base del modello farmacocinetico, questa riduzione del dosaggio del 75% è applicabile anche se i pazienti ricevono rifabutin a dosi diverse da 300mg/die.</p>
<b>ANTINEOPLASTICI</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con PREZISTA con basse dosi di ritonavir, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali.</p> <p>La co-somministrazione di uno di questi antineoplastici con PREZISTA con basse dosi di ritonavir deve essere fatta con cautela.</p> <p>L'impiego concomitante di everolimus o irinotecano e PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir non è raccomandato.</p>



<b>ANTIPSICOTICI/NEUROLETTICI</b>		
Quetiapina	Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A)	La somministrazione concomitante di PREZISTA/basse dosi di ritonavir e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina. L'aumento delle concentrazioni di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).
Perfenazina Risperidone Tioridazina	Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A, CYP2D6 e/o P-gp)	Può essere necessaria una riduzione della dose di questi medicinali quando co-somministrati con PREZISTA con basse dosi di ritonavir.
Lurasidone Pimozide Sertindolo		La somministrazione concomitante di PREZISTA con basse dosi di ritonavir e lurasidone, pimozide o sertindolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>β-BLOCCANTI</b>		
Carvedilolo Metoprololo Timololo	Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP2D6)	Si raccomanda il monitoraggio clinico quando PREZISTA è co-somministrato con questi beta-bloccanti. Si deve considerare una riduzione della dose dei beta-bloccanti.
<b>BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO</b>		
Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Non studiata. Ci si attende che PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir possa incrementare le concentrazioni plasmatiche dei bloccanti dei canali del calcio. (inibizione del CYP3A e/o CYP2D6)	Si raccomanda il controllo clinico delle terapie e degli eventi avversi quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza a PREZISTA con basse dosi di ritonavir.

<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	<p>Fluticasone: in uno studio clinico in cui ritonavir 100 mg capsule due volte al giorno è stato co-somministrato con 50 µg di fluticasone propionato intranasale (4 volte al giorno) per 7 giorni in volontari sani, la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato aumentava significativamente, mentre i livelli intrinseci di cortisolo diminuivano approssimativamente del 86% (intervallo di confidenza al 90%: 82 - 89%). Ci si aspettano effetti maggiori quando il fluticasone è assunto per via inalatoria. Sono stati riportati effetti sistemici dei corticosteroidi quali sindrome di Cushing e soppressione surrenalica in pazienti che avevano ricevuto ritonavir e fluticasone somministrato per via inalatoria o intranasale. Gli effetti di una elevata esposizione sistemica a fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono noti.</p> <p>Altri corticosteroidi: interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a PREZISTA con basse dosi di ritonavir, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di PREZISTA con basse dosi di ritonavir e corticosteroidi metabolizzati da CYP3A (tutte le vie di somministrazione) può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.</p> <p>La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi.</p> <p>Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono meno dipendenti dal metabolismo del CYP3A, ad esempio beclometasone, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>
Desametasone (sistemico)	Non studiata. Desametasone può ridurre le concentrazioni plasmatiche di darunavir. (induzione del CYP3A)	Desametasone per via sistemica deve essere usato con cautela quando associato con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir.
<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI ENDOTELIALI</b>		
Bosentan	Non studiata. L'uso concomitante di bosentan e PREZISTA co-somministrati con basse dosi di ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Ci si aspetta che bosentan diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o del suo potenziatore farmacocinetico. (Induzione del CYP3A)	Quando somministrato in concomitanza con PREZISTA e basse dosi di ritonavir, la tollerabilità di bosentan nel paziente deve essere monitorata.
<b>ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)</b>		
<b><i>Inibitori della proteasi NS3-4°</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA con basse dosi di ritonavir può aumentare l'esposizione a grazoprevir. (inibizione di CYP3A e OATP1B)	L'uso concomitante di PREZISTA con basse dosi di ritonavir e elbasvir/grazoprevir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche PREZISTA potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (inibizione di P-gp, BCRP e/o OATP1B/3)	Non è raccomandata la co-somministrazione di PREZISTA potenziato con glecaprevir/pibrentasvir.

<b>PRODOTTI ERBORISTICI</b>		
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non studiata. Ci si aspetta che l'Erba di San Giovanni diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e ritonavir. (induzione del CYP450)	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir non deve essere usato in concomitanza a prodotti contenenti Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (vedere paragrafo 4.3). Se un paziente sta già assumendo l'Erba di San Giovanni, sospendere il trattamento con quest'ultima e se possibile dosare la carica virale. L'esposizione a darunavir (ed anche a ritonavir) può aumentare sospendendo l'Erba di San Giovanni. L'effetto induttivo permane per almeno altre 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'Erba di San Giovanni
<b>INIBITORI DELL'HMG CO-A REDUTTASI</b>		
Lovastatina Simvastatina	Non studiata. Ci si aspetta che lovastatina e simvastatina abbiano un marcato aumento della concentrazione plasmatica quando co-somministrati con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir. (inibizione CYP3A)	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina o simvastatina può causare miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. È controindicato l'uso concomitante di PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir con lovastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno.	atorvastatina AUC ↑ 3-4 volte atorvastatina C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 volte atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ ≈2 volte #darunavir/ritonavir	Quando sia necessario somministrare atorvastatina e PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir, si raccomanda di iniziare con una dose di atorvastatina di 10 mg una volta al giorno. Si può successivamente aumentare gradualmente la dose di atorvastatina in base alla risposta clinica.
Pravastatina 40 mg dose singola	pravastatina AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatina C <sub>min</sub> ND pravastatina C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> un aumento fino a cinque volte è stato evidenziato in un limitato sottoinsieme di soggetti	Quando è necessaria la somministrazione di pravastatina e PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di pravastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
Rosuvastatina 10 mg una volta al giorno	rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> basati su dati pubblicati relativi a darunavir/ritonavir	Quando è necessaria la somministrazione di rosuvastatina e PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di rosuvastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.

<b>ALTRI AGENTI CHE MODIFICANO I LIPIDI</b>		
Lomitapide	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti l'esposizione a lomitapide quando co-somministrato. (inibizione del CYP3A)	La cosomministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTAGONISTI DEL RECETTORE H<sub>2</sub></b>		
Ranitidina 150 mg due volte al giorno.	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H <sub>2</sub> senza aggiustamenti della dose.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Non studiata. L'esposizione a questi immunosoppressori sarà aumentata quando co-somministrati con PREZISTA con basse dosi di ritonavir. (inibizione CYP3A)	È necessario il monitoraggio terapeutico degli agenti immunosoppressori quando vengono co-somministrati.  L'uso concomitante di everolimus e PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir non è raccomandato.
<b>BETA AGONISTI PER USO INALATORIO</b>		
Salmeterolo	Non studiata. L'uso concomitante di salmeterolo e darunavir co-somministrati con basse dosi di ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo.	L'uso concomitante di salmeterolo e PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir non è raccomandato. L'associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, comprendenti allungamento QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.
<b>ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIOIDI</b>		
Metadone Dose individuale tra 55 mg e 150 mg una volta al giorno.	R(-) metadone AUC ↓ 16% R(-) metadone C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadone C <sub>max</sub> ↓ 24%	Non è necessario un aggiustamento della dose di metadone quando si inizia la co-somministrazione con PREZISTA/ritonavir. Può essere comunque necessario l'aumento della dose di metadone quando somministrato in concomitanza per un lungo periodo di tempo dovuto all'induzione del metabolismo da parte di ritonavir. È raccomandato il monitoraggio clinico dato che la terapia di mantenimento può necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.
Buprenorfina/naloxone 8/2 mg–16/4 mg una volta al giorno.	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8% nor buprenorfina AUC ↑ 46% nor buprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% nor buprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C <sub>min</sub> ND naloxone C <sub>max</sub> ↔	Non è stata stabilita la rilevanza clinica dell'aumento dei parametri farmacocinetici della norbuprenorfina. Possono non essere necessari aggiustamenti del dosaggio per la buprenorfina quando co-somministrata con PREZISTA/ritonavir ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per sintomi di tossicità agli oppiacei.

Fentanil Ossicodone Tramadol	In base a considerazioni teoriche PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A).	Quando PREZISTA potenziato è cosomministrato con questi analgesici è raccomandato il monitoraggio clinico.
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
Drospirenone Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)	Non studiata con darunavir/ritonavir.	Quando PREZISTA viene cosomministrato con un prodotto contenente drospirenone, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa di una possibile iperkaliemia.
Etinilestradiolo Noretindrone 35 µg/1 mg una volta al giorno.	etinilestradiolo AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilestradiolo C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrone AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindrone C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrone C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> con darunavir/ritonavir	Si raccomandano misure contraccettive alternative o addizionali quando si somministrano contraccettivi orali a base di estrogeni insieme a PREZISTA con basse dosi di ritonavir. I pazienti che utilizzano estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere controllati per verificare segni di deficienza di estrogeni.
<b>ANTAGONISTI OPIOIDI</b>		
Naloxegol	Non studiata.	La co-somministrazione di PREZISTA potenziato e naloxegol è controindicata.
<b>INIBITORI DELLA PDE-5</b>		
Per il trattamento della disfunzione erettile Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In uno studio di interazione <sup>#</sup> è stata osservata una esposizione sistemica a sildenafil paragonabile fra quella raggiunta con l'assunzione di una singola dose da 100 mg di sildenafil da solo e quella raggiunta con una dose singola di 25 mg di sildenafil co-somministrato con PREZISTA/ritonavir.	L'associazione di avanafil e PREZISTA potenziato con basse dosi di ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di altri inibitori della PDE-5, per il trattamento della disfunzione erettile, con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir deve essere gestito con cautela. Se l'uso concomitante di PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in singola dose non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2.5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.

<p>Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Non studiata. L'uso concomitante di sildenafil o tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa e darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sildenafil o tadalafil. (inibizione del CYP3A)</p>	<p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa co-somministrato con PREZISTA e basse dosi di ritonavir. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata e sincope). Quindi la co-somministrazione di PREZISTA con basse dosi di ritonavir e sildenafil, quando usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, è controindicata (vedi paragrafo 4.3). La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa con PREZISTA e basse dosi di ritonavir non è raccomandata.</p>
<b>INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
<p>Omeprazolo 20 mg una volta al giorno.</p>	<p>#darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir può essere co-somministrato con gli inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti della dose.</p>
<b>SEDATIVI/IPNOTICI</b>		
<p>Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (per via parenterale) Zolpidem</p> <p>Midazolam (per via orale) Triazolam</p>	<p>Non studiata. I sedativi/ipnotici sono ampiamente metabolizzati da CYP3A. La co-somministrazione con PREZISTA/ritonavir può causare un notevole aumento delle concentrazioni di questi medicinali.</p> <p>Se midazolam parenterale è co-somministrato con PREZISTA potenziato con basse dosi di ritonavir questo può causare un notevole aumento delle concentrazioni di questa benzodiazepina. I dati ottenuti dall'uso concomitante di midazolam parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam di 3-4 volte.</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico se PREZISTA è co-somministrato con questi sedativi/ipnotici, e si deve considerare una riduzione della dose dei sedativi/ipnotici.</p> <p>Se PREZISTA potenziato con basse dosi di ritonavir è co-somministrato con midazolam per via parenterale, si consiglia di farlo in una Unità di Terapia Intensiva (UTI) o in ambiente che garantisca un monitoraggio stretto e appropriate cure mediche in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Un aggiustamento della dose di midazolam deve essere preso in considerazione specialmente se si somministra più di una dose singola di midazolam.</p> <p>PREZISTA con una bassa dose di ritonavir è controindicato con triazolam o midazolam orale (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>TRATTAMENTO PER L'EIACULAZIONE PRECOCE</b>		
<p>Dapoxetina</p>	<p>Non studiata.</p>	<p>La co-somministrazione di dapoxetina con PREZISTA potenziato è controindicata.</p>

FARMACI UROLOGICI		
Fesoterodina Solifenacina	Non studiata.	Usare con cautela. Monitorare per fesoterodina o solifenacina le reazioni avverse, potrebbe essere necessaria la riduzione della dose di fesoterodina o solifenacina.

# Sono stati effettuati studi con dosi di darunavir inferiori rispetto a quelle raccomandate o con un diverso regime posologico (vedere paragrafo 4.2 “Posologia”).

† L’efficacia e la sicurezza dell’uso di PREZISTA con 100 mg di ritonavir e qualsiasi altro PI dell’HIV (ad esempio fosamprenavir, nelfinavir e tipranavir) non sono state stabilite in pazienti affetti da HIV. La doppia terapia con gli inibitori delle proteasi è generalmente non raccomandata in accordo alle linee guida attuali.

‡ Lo studio è stato condotto con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare farmaci antiretrovirali per il trattamento dell’infezione da HIV in donne in gravidanza e, conseguentemente, di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell’HIV ai neonati, devono essere presi in considerazione i dati ottenuti dagli studi sugli animali così come l’esperienza clinica in donne in gravidanza.

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati sull’esito della gravidanza con darunavir nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano rischio diretto in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

PREZISTA in co-somministrazione con basse dosi di ritonavir deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio.

### Allattamento

Non è noto se darunavir sia escreto nel latte materno. Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato che darunavir è escreto nel latte e ad alti livelli (1.000 mg/kg/giorno) è risultato tossico per la prole.

A causa di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le donne di non allattare al seno se stanno assumendo PREZISTA.

Al fine di evitare la trasmissione dell’HIV al lattante, si raccomanda che le donne con infezione da HIV si astengano dall’allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di darunavir sulla fertilità umana. Nei ratti trattati con darunavir non sono stati osservati effetti sull’accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

PREZISTA in co-somministrazione con ritonavir non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati casi di capogiri in alcuni pazienti, durante il trattamento con regimi terapeutici a base di PREZISTA in co-somministrazione con basse dosi di ritonavir ed è quindi necessario tenerne conto quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico (n=2.613, soggetti con precedente esperienza di trattamento che hanno iniziato la terapia con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno), il 51,3% dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. In media, la durata totale del trattamento per i soggetti è stata di 95,3 settimane. Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici e come segnalazioni spontanee sono diarrea, nausea, eruzione cutanea, mal di testa e vomito. Le reazioni gravi

più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoriconstituzione, trombocitopenia, osteonecrosi, diarrea, epatite e piressia.

Nell'analisi alla settimana 96, il profilo di sicurezza di PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in soggetti naïve al trattamento è stato simile a quello evidenziato per PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno nei soggetti con precedente esperienza di trattamento con l'eccezione della nausea che è stata osservata più frequentemente nei soggetti naïve al trattamento. Questa differenza è stata causata da nausea di intensità lieve. Non sono stati identificati nuovi dati sulla sicurezza nell'analisi alla settimana 192 nei soggetti naïve al trattamento, in cui la durata media del trattamento con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno è stata di 162,5 settimane.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e secondo la categoria di frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### *Reazioni avverse osservate con darunavir/ritonavir negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Non comune	Herpes simplex
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raro	aumento degli eosinofili
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoriconstituzione, ipersensibilità a farmaci
<i>Patologie endocrine</i>	
Non comune	Ipotiroidismo, aumento dei livelli plasmatici dell'ormone stimolatore della tiroide
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia
Non comune	Gotta, anoressia, inappetenza, perdita di peso, aumento di peso, iperglicemia, insulino-resistenza, diminuzione di lipoproteine ad alta densità, aumento dell'appetito, polidipsia, aumento della lattato deidrogenasi plasmatica
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	Insonnia
Non comune	Depressione, disorientamento, ansia, disturbi del sonno, sogni anormali, incubi, diminuzione della libido
Raro	Stato confusionale, disturbi dell'umore, irrequietezza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Cefalea, neuropatia periferica, capogiri
Non comune	Letargia, parestesia, ipoestesia, disgeusia, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, sonnolenza
Raro	Sincope, convulsioni, ageusia, disturbi del ritmo delle fasi del sonno



<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune	Iperemia congiuntivale, secchezza oculare
Raro	Disturbi visivi
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, tachicardia
Raro	Infarto acuto del miocardio, bradicardia sinusale, palpitazioni
<i>Patologie vascolari</i>	
Non comune	Iperensione, vampate
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Non comune	Dispnea, tosse, epistassi, irritazione della gola
Raro	Rinorrea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto Comune	Diarrea
Comune	Vomito, nausea, dolore addominale, aumento dell'amilasi ematica, dispepsia, distensione dell' addome, flatulenza
Non comune	Pancreatite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite aftosa, conato di vomito, bocca secca, malessere addominale, stipsi, aumento della lipasi, eruttazione, disestesia orale, cheilite
Raro	Stomatite, ematemesi, labbra secche, lingua patinata
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Aumento di alanina aminotransferasi
Non comune	Epatite, epatite citolitica, steatosi epatica, epatomegalia, aumento delle transaminasi, aumento di aspartato aminotrasferasi, aumento della bilirubina plasmatica, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, aumento della gamma-glutamil trasferasi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	Eruzione cutanea (comprendente esantema maculare, maculo-papulare, papulare, eritematoso ed esantema pruriginoso), prurito
Non comune	Angioedema, eruzione cutanea generalizzata, dermatite allergica, orticaria, eczema, eritema, iperidrosi, sudorazione notturna, alopecia, acne, secchezza cutanea, pigmentazione delle unghie
Raro	DRESS, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite, dermatite seborroica, lesioni cutanee, xeroderma
Non nota	Necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune	Mialgia, osteonecrosi, spasmi muscolari, debolezza muscolare, artralgia, dolore alle estremità, osteoporosi, aumento della creatinfosfochinasi plasmatica
Raro	Irrigidimento muscoloscheletrico, artrite, rigidità delle articolazioni

<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Non comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale, nefrolitiasi, aumento della creatinina plasmatica, proteinuria, bilirubinuria, disuria, nocturia, pollachiuria
Raro	Diminuzione della clearance renale della creatinina
Raro	Nefropatia da cristalli <sup>§</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Disfunzione erettile, ginecomastia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Astenia, stanchezza
Non comune	Piressia, dolore toracico, edema periferico, malessere, sensazione di caldo, irritabilità, dolore
Raro	Brividi, sensazioni anomale, xerosi

<sup>§</sup> reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Rash*

Negli studi clinici il rash è stato per lo più lieve o moderato, spesso sviluppatosi durante le prime quattro settimane di trattamento e si è risolto pur continuando la terapia. In caso di sviluppo di reazioni cutanee severe consultare l'avvertenza del paragrafo 4.4.

Durante il programma di sviluppo clinico di raltegravir nei pazienti con precedente esperienza al trattamento, il rash, indipendentemente dalla causalità, era più comunemente osservato con i regimi contenenti PREZISTA/ritonavir + raltegravir rispetto a quelli contenenti PREZISTA/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza PREZISTA/ritonavir. La percentuale di rash considerata correlata al farmaco dagli sperimentatori era analoga. I tassi di rash aggiustati per l'esposizione (tutte le causalità) erano rispettivamente 10,9; 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); per il rash correlato al farmaco erano rispettivamente 2,4; 1,1 e 2,3 per 100 PYR. Questi rash osservati negli studi clinici erano di gravità da lieve a moderata e non hanno portato ad una interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

##### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

##### *Anomalie dell'apparato muscoloscheletrico*

Aumento di CPK (creatinfosfochinasi), mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi, in particolare in associazione ai NRTI.

Sono stati riferiti casi di osteonecrosi, particolarmente in pazienti con fattori di rischio noti, avanzato stadio di HIV o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di questi casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

##### *Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione*

Nei pazienti con infezione da HIV e grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### *Emorragia in pazienti emofiliaci*

Sono stati segnalati casi di emorragia spontanea in pazienti emofiliaci trattati con gli inibitori della proteasi antiretrovirali (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza in pazienti pediatrici è basata sull'analisi alla settimana 48 dei dati di sicurezza derivanti da tre studi clinici di Fase II. Sono state valutate le seguenti popolazioni pediatriche (vedere paragrafo 5.1):

- 80 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni, di peso corporeo pari ad almeno 20 kg, infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con terapie antiretrovirali che hanno ricevuto PREZISTA compresse con basse dosi di ritonavir due volte al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali.
- 21 pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 e i 6 anni, di peso corporeo da 10 kg a < 20 kg (16 partecipanti da 15 kg a < 20 kg), infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con antiretrovirali, che hanno ricevuto PREZISTA sospensione orale con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali.
- 12 pazienti pediatrici di età compresa tra i 12 ed i 17 anni, di peso corporeo di almeno 40 kg, infetti da HIV-1 e naïve al trattamento con antiretrovirali che hanno ricevuto PREZISTA compresse con una bassa dose di ritonavir una volta al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Complessivamente, il profilo di sicurezza in questi pazienti pediatrici era simile a quello osservato nella popolazione adulta.

### Altre popolazioni particolari

#### *Pazienti affetti da coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Fra i 1.968 pazienti precedentemente trattati, che hanno ricevuto PREZISTA in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano coinfezati da epatite B o C. I pazienti coinfezati avevano maggiore probabilità di presentare aumentati livelli di transaminasi epatiche al basale e incrementi farmaco-correlati più elevati di quelli dei pazienti senza epatite virale (vedere paragrafo 4.4.).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con l'impiego di PREZISTA in co-somministrazione con basse dosi di ritonavir sono limitati. Sono state somministrate a volontari sani dosi singole fino a 3.200 mg di solo darunavir come soluzione orale e fino a 1.600 mg della formulazione in compresse di darunavir in associazione a ritonavir, senza che si verificassero eventi avversi sintomatici.

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da PREZISTA. Il trattamento del sovradosaggio da PREZISTA consiste nell'attuazione delle misure generali di supporto, compresi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione della condizione clinica del paziente. Poiché darunavir è fortemente legato alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa del principio attivo.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori della proteasi, codice ATC: J05AE10.

#### Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 ( $K_D$   $4.5 \times 10^{-12}M$ ). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

#### Attività antivirale *in vitro*

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle cellule mononucleate umane periferiche e nei monociti/macrofagi umani con valori medi di  $EC_{50}$  che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di  $EC_{50}$  che variano da  $< 0,1$  a 4,3 nM.

Questi valori di  $EC_{50}$  sono ben al di sotto del 50% del *range* di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87  $\mu M$  a  $> 100 \mu M$ .

#### Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo di riferimento HIV-1 è risultata protratta nel tempo ( $> 3$  anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni che mostravano un calo della sensibilità a darunavir (*range*: 23 – 50 volte), ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di amminoacidi nel gene della proteasi. La diminuzione della sensibilità a darunavir dei virus emergenti nella selezione sperimentale non è spiegabile dall'emergenza di queste mutazioni sulla proteasi.

I dati degli studi clinici su pazienti precedentemente trattati con ART (studio TITAN e analisi combinata degli studi POWER 1, 2 e 3 e DUET 1 e 2) hanno evidenziato che la risposta virologica a PREZISTA co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio era ridotta se erano presenti 3 o più darunavir RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V e L89V) al basale o, se queste mutazioni comparivano durante il trattamento.

Aumenti di fold change (FC) di darunavir espresso come  $EC_{50}$  al basale sono stati associati con una diminuzione della risposta virologica. Sono stati identificati i limiti inferiore e superiore di 10 e 40. Isolati con FC basale  $< 10$  sono suscettibili; isolati con FC  $> 10$  fino a 40 hanno una diminuita suscettibilità; isolati con FC  $> 40$  sono resistenti (vedere sotto-paragrafo Risultati clinici).

Virus isolati da pazienti trattati con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno che sviluppavano un fallimento virologico con recidiva e che erano sensibili a tipranavir al basale sono rimasti sensibili a tipranavir dopo il trattamento, nella grande maggioranza dei casi.

I tassi più bassi di sviluppo di virus HIV resistenti sono osservati in pazienti naïve alla ART che sono trattati per la prima volta con darunavir in combinazione con altri ART.

La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi dell'HIV-1 e perdita di sensibilità ai PI in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi ARTEMIS, ODIN e TITAN.

	ARTEMIS Settimana 192	ODIN Settimana 48		TITAN Settimana 48
	PREZISTA/ritona vir 800/100 mg una volta al giorno N=343	PREZISTA/ritona vir 800/100 mg una volta al giorno N=294	PREZISTA/ritona vir 600/100 mg due volte al giorno N=296	PREZISTA/ritona vir 600/100 mg due volte al giorno N=298
Numero totale di fallimenti virologici <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recidive	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Soggetti mai soppressi	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Numero di soggetti con fallimento virologico e genotipi accoppiati al basale/endpoint, con sviluppo di mutazioni all'endpoint, n/N				
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Numero di soggetti con fallimento virologico e fenotipi accoppiati al basale/endpoint, che mostra una perdita di sensibilità agli inibitori della proteasi all'endpoint rispetto al basale, n/N				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
Amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
Atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
Saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> algoritmo TLOVR non censorizzato per VF sulla base di HIV-1 RNA <50 copie/ml, fatta eccezione per TITAN (HIV-1 RNA <400 copie/ml)

<sup>b</sup> IAS USA liste

### Resistenza crociata

Il FC di darunavir è risultato minore di 10 per il 90% dei 3.309 isolati clinici resistenti ad amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/o tipranavir, che evidenziano che i virus resistenti alla maggior parte degli PI, restano sensibili a darunavir.

Nei fallimenti virologici dello studio ARTEMIS non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi.

### Risultati clinici

#### Pazienti adulti

Per i risultati degli studi clinici in pazienti adulti naïve alla ART, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse o 100 mg/ml sospensione orale.

#### Efficacia di PREZISTA 600 mg due volte al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART

La conferma di efficacia di PREZISTA in co-somministrazione con ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) in pazienti precedentemente trattati con ART si basa sull'analisi dei dati a 96 settimane dello studio TITAN di fase III in pazienti precedentemente trattati con ART e naïve a lopinavir, sull'analisi a 48 settimane dello studio ODIN di Fase III in pazienti precedentemente trattati con ART senza DRV RAM e sulle analisi dei dati a 96 settimane degli studi clinici POWER 1 e 2 di fase IIb, in pazienti precedentemente trattati con ART con elevato livello di resistenza agli PI.

**TITAN** è uno studio clinico di Fase III, controllato, randomizzato, in aperto che confronta PREZISTA co-somministrato con ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) con il trattamento lopinavir/ritonavir (400/100 mg due volte al giorno) in pazienti adulti affetti da HIV-1 precedentemente trattati con ART e naïve a lopinavir. Entrambi i bracci di trattamento utilizzavano un regime di base ottimizzato (OBR) contenente almeno 2 farmaci antiretrovirali (NRTI con o senza NNRTI).

La tabella di seguito riportata mostra i dati dell'analisi a 48 settimane dello studio TITAN relativi al profilo d'efficacia.

TITAN			
Risultati	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno + OBR N=297	Differenza nel trattamento (95% IC di differenza)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	(10,5%) 2,9; 18,1 <sup>b</sup>
Mediana della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>b</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Imputato secondo l'algoritmo TLOVR (Time to Loss Of Virological Response, tempo alla perdita della risposta virologica)

<sup>b</sup> Basato su una approssimazione normale della differenza in % di risposta

<sup>c</sup> NC=F (Non Completati=Fallimento)

Alla settimana 48 la non inferiorità nella risposta virologica del trattamento PREZISTA/ritonavir, definita come percentuale di pazienti con livello plasmatico di HIV RNA < 400 copie/ml e <50 copie/ml, è stata dimostrata (al margine di non inferiorità predefinito del 12%) per entrambe le popolazioni ITT e OP. Questi risultati sono confermati dall'analisi dei dati alla settimana 96 nello studio TITAN, con il 60,4% dei pazienti del braccio PREZISTA/ritonavir con HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 96 confrontati col 55,2% del braccio lopinavir/ritonavir [differenza: 5,2%, 95% CI (-2,8-13,1)].

**ODIN** è uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto che confronta PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART infetti da HIV 1, con test di resistenza genotipica allo screening che non presentavano RAM per darunavir (cioè V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e con HIV-1 RNA > 1.000 copie /ml allo screening. L'analisi di efficacia si basa su 48 settimane di trattamento (vedere tabella sotto). Entrambi i bracci utilizzano un regime ottimizzato di base (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Risultati	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N=296	Differenza di trattamento (differenza per IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Con al basale HIV-1 RNA (copies/ml) < 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Con al basale conta delle cellule CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /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)

Con sottotipo HIV-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Altro	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Media della variazione nella conta di cellule CD4+ rispetto al basale (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Basati su una approssimazione normale della differenza di risposta in % di risposta

<sup>c</sup> Sottotipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF e CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Differenza di medie

<sup>e</sup> Imputazione Last Observation Carried Forward

A 48 settimane, la risposta virologica con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno, definita come la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA <50 copie/ml, è stata dimostrata non essere inferiore (con margine di non inferiorità predefinito al 12%) a PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per entrambe le popolazioni ITT e OP.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere somministrato a pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml o conta delle cellule CD4+ <100 x 10<sup>6</sup> cellule/L (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi da B.

**POWER 1** e **POWER 2** sono studi clinici randomizzati, controllati, che comparano PREZISTA co-somministrato con ritonavir (600/100mg due volte al giorno) a un gruppo di controllo esposto ad un regime costituito da un PI selezionato dallo sperimentatore in pazienti con infezione da HIV-1 che avevano precedentemente fallito più di un regime contenente un PI. Un OBR costituito da almeno 2 NRTI con o senza enfuvirtide (ENF) è stato usato in entrambi gli studi.

La tabella di seguito riportata, mostra l'analisi dei dati di efficacia a 48 e 96 settimane derivante dagli studi unificati POWER 1 e POWER 2.

POWER 1 e POWER 2 dati aggregati						
Risultati	Settimana 48			Settimana 96		
	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno n=131	Controllo n=124	Differenza tra i trattamenti	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno n=131	Controllo n=124	Differenza tra i trattamenti
HIV RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> imputazione, Last Observation Carried Forward

<sup>c</sup> intervalli di confidenza al 95%.

L'analisi dei dati a 96 settimane di trattamento negli studi POWER ha dimostrato efficacia antiretrovirale sostenuta e beneficio immunologico.

Dei 59 pazienti con soppressione virale completa (< 50 copie/ml) alla settimana 48, 47 pazienti (80% di coloro che avevano risposto alla settimana 48) continuavano a rispondere alla settimana 96.

### Genotipo o fenotipo basali e risultato virologico

Il genotipo basale e il FC di darunavir (modifica della suscettibilità relativamente al riferimento) si è dimostrato essere un fattore predittivo del risultato virologico.

Percentuale (%) di pazienti con risposta (HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 24) a PREZISTA co-somministrato con ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per genotipo basale<sup>a</sup>, e FC basale di darunavir e per uso di enfuvirtide (ENF): Analisi as treated degli studi POWER e DUET

Risposta (HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 24) %, n/N	Numero di mutazioni al basale <sup>a</sup>				DRV FC basale <sup>b</sup>			
	Tutti i pazienti	0-2	3	≥ 4	Tutti i pazienti	≤ 10	10-40	> 40
Tutti i pazienti	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
Pazienti che non hanno utilizzato o non-naïve all'uso di ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pazienti naïve all'uso di ENF <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

<sup>a</sup> Numero di mutazioni della lista di mutazioni associate a una risposta ridotta a PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V o L89V)

<sup>b</sup> variazione di EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> "Pazienti che non hanno utilizzato ENF o non-naïve all'uso di ENF" sono pazienti che non hanno utilizzato ENF o che hanno utilizzato ENF ma non per la prima volta

<sup>d</sup> "Pazienti naïve all'uso di ENF" sono pazienti che hanno utilizzato ENF per la prima volta

### Pazienti pediatrici

Per i risultati degli studi clinici nei pazienti pediatrici, di età compresa tra i 12 e i 17 anni, naïve al trattamento antiretrovirale, fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse o PREZISTA 100 mg/ml sospensione orale.

Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART dall'età di 6 a < 18 anni e peso di almeno 20 kg  
**DELPHI** è uno studio clinico di fase II, in aperto, che valuta farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di PREZISTA associato a basse dosi di ritonavir in 80 pazienti pediatrici affetti da HIV-1 e precedentemente trattati con ART, di età compresa tra 6 e 17 anni e peso corporeo di almeno 20 kg. Questi pazienti hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri farmaci antiretrovirali (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni riguardanti il peso corporeo). La risposta virologica è stata definita come diminuzione dei livelli plasmatici della carica virale di RNA HIV-1 di almeno 1,0 log<sub>10</sub> rispetto al basale.

Nello studio ai pazienti che erano a rischio di interruzione del trattamento a causa di intolleranza a ritonavir soluzione orale (ad es. avversione al sapore) è stato permesso il passaggio alla formulazione di ritonavir in capsule. Dei 44 pazienti in terapia con ritonavir soluzione orale, 27 sono passati all'assunzione della formulazione da 100 mg in capsule ed hanno superato la dose di ritonavir raccomandata per il loro peso corporeo senza che venissero osservati cambiamenti nel profilo di sicurezza.

DELPHI	
Risultati alla settimana 48	PREZISTA/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	47,5% (38)
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	147



- <sup>a</sup> Imputato secondo l'algoritmo TLOVR (Time to Loss Of Virological Response, tempo alla perdita della risposta virologica).
- <sup>b</sup> Ai Non-completanti è stato imputato il fallimento: ai pazienti che sono usciti dallo studio prematuramente è stato attribuito una variazione uguale a 0.

In accordo all'algoritmo TLOVR (Time to Loss Of Virological Response) che esclude i fallimenti non-virologici della terapia, 24 pazienti (30,0%) hanno mostrato fallimento virologico; di questi 17 (21,3%) erano rebounders e 7 (8,8%) non-responders.

Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART con età tra i 3 e i < 6 anni

La farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di PREZISTA/ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali sono state valutate in uno studio clinico di Fase II in aperto, **ARIEL** in 21 pazienti pediatrici infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con ART di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo da 10 kg a < 20 kg. I pazienti hanno ricevuto un trattamento due volte al giorno in base al peso corporeo, i pazienti con peso compreso tra 10 kg e i < 15 kg hanno ricevuto darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg due volte al giorno, e i pazienti con peso da 15 kg a < 20 kg hanno ricevuto darunavir/ritonavir 375/50 mg due volte al giorno. In 16 pazienti pediatrici con peso tra 15 kg ed i < 20 kg e in 5 pazienti pediatrici con peso tra i 10 kg ed i < 15 kg che hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir in associazione ad altri agenti antiretrovirali, è stata valutata alla settimana 48, la risposta virologica, definita come percentuale di pazienti con carica virale plasmatica confermata < 50 HIV-1 RNA copie/ml (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sulla dose in base al peso corporeo).

ARIEL		
Risultati alla settimana 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg a < 15 kg N=5	15 kg a < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	80,0% (4)	81,3% (13)
Variazione nella percentuale di cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	4	4
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Imputazione secondo l'algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> NC=F

Sono disponibili dati limitati sull'efficacia nei pazienti pediatrici al di sotto dei 15 kg e non possono essere formulate raccomandazioni sulla posologia.

*Gravidanza e postpartum*

La somministrazione di darunavir/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno) in combinazione con un regime di background è stata valutata in uno studio clinico con 36 donne in gravidanza (18 donne in ciascun braccio) durante il secondo e il terzo trimestre e nel postpartum.

La risposta virologica è stata preservata per tutto il periodo di studio in entrambi i bracci. Non si è verificata alcuna trasmissione madre-figlio nei bambini nati da 31 pazienti che sono rimaste in trattamento antiretrovirale durante il parto.

Non sono stati registrati nuovi risultati di sicurezza clinicamente rilevanti rispetto al noto profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir negli adulti con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di darunavir, somministrato in associazione a ritonavir, sono state valutate in volontari sani adulti e in pazienti con infezione da HIV-1. L'esposizione a darunavir è stata maggiore nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto a quella dei soggetti sani. L'aumento dell'esposizione a darunavir nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto ai soggetti sani, può essere

spiegato da una maggiore concentrazione dell' $\alpha_1$ -glicoproteina acida (AAG) nei pazienti con infezione da HIV-1, che ha causato un maggiore legame di darunavir all'AAG plasmatica e quindi, concentrazioni plasmatiche più elevate.

Darunavir è principalmente metabolizzato dal CYP3A. Ritonavir inibisce il CYP3A, aumentando quindi notevolmente le concentrazioni plasmatiche di darunavir.

#### Assorbimento

Darunavir è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. La concentrazione massima plasmatica di darunavir in presenza di ritonavir a basso dosaggio è generalmente raggiunta entro 2,5 - 4,0 ore.

La biodisponibilità orale assoluta di una dose singola da 600 mg del solo darunavir è stata di circa il 37% aumentando a quasi l'82% in presenza di una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno. L'effetto di potenziamento farmacocinetico complessivo di ritonavir è stato un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando è stata somministrata per via orale una singola dose di darunavir da 600 mg in associazione con una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Se la somministrazione non è accompagnata dal cibo, la biodisponibilità relativa di darunavir in presenza di ritonavir a basso dosaggio è del 30% inferiore a quella relativa alla somministrazione accompagnata da cibo. Quindi, PREZISTA compresse deve essere assunto con ritonavir e accompagnato da cibo. Il tipo di alimenti non esercita alcun effetto sull'esposizione a darunavir.

#### Distribuzione

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' $\alpha_1$ -glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di  $88,1 \pm 59,0$  l (mediana  $\pm$  DS), e aumentava a  $131 \pm 49,9$  l (media  $\pm$  DS) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al dì.

#### Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (*human liver microsomes* - HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isozima CYP3A4. Uno studio clinico con darunavir  $^{14}\text{C}$  nei volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg, era dovuta al principio attivo parentale. Sono stati identificati nell'uomo almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir. Tutti hanno mostrato un'attività contro l'HIV wild type almeno 10 volte inferiore a quella di darunavir.

#### Eliminazione

Dopo una dose da 400/100 mg di darunavir  $^{14}\text{C}$  con ritonavir, è stato possibile individuare il 79,5% e il 13,9% della dose somministrata di darunavir  $^{14}\text{C}$  nelle feci e nelle urine, rispettivamente. Darunavir immodificato era presente in una percentuale pari a circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, riscontrati nelle feci e nelle urine, rispettivamente. L'emivita di eliminazione finale di darunavir è stata di circa 15 ore, se somministrato in associazione a ritonavir.

La clearance plasmatica di darunavir da solo (150 mg) e in presenza di una bassa dose di ritonavir è stata di 32,8 l/h e di 5,9 l/h, rispettivamente.

#### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

I dati di farmacocinetica di darunavir in associazione con ritonavir, assunto due volte al giorno, in 74 pazienti precedentemente trattati, di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso corporeo di almeno 20 kg, mostrano che la somministrazione di dosi di PREZISTA/ritonavir calcolate in base al peso

corporeo risultano in un'esposizione a darunavir comparabile a quella degli adulti in terapia con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto due volte al giorno, in 14 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 15 kg a < 20 kg, hanno mostrato che i dosaggi basati sul peso corporeo sono risultati in una esposizione di darunavir comparabile a quelle ottenute negli adulti che hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto due volte al giorno, in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, ha mostrato che la somministrazione di PREZISTA/ritonavir al dosaggio di 800/100 mg una volta al giorno risulta in un'esposizione a darunavir comparabile a quella ottenuta negli adulti che hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno. Pertanto, la stessa dose giornaliera può essere usata negli adolescenti precedentemente trattati, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, senza mutazioni di resistenza associata a darunavir (DRV-RAMs)\* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100 \text{ cell} \times 10^6/\text{L}$  (vedere paragrafo 4.2).

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

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir assunto una volta al giorno in 10 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg fino a < 20 kg, ha mostrato che le dosi basate sul peso corporeo sono risultate in un'esposizione a darunavir che era comparabile a quella raggiunta negli adulti che ricevevano PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). In aggiunta, il modello farmacocinetico e la simulazione dell'esposizione a darunavir nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 a < 18 anni ha confermato l'esposizione a darunavir come osservato negli studi clinici e ha consentito l'identificazione del regime giornaliero di PREZISTA/ritonavir sulla base del peso corporeo per i pazienti pediatrici di peso corporeo di almeno 15 kg che sono sia naïve alla terapia ART o precedentemente trattati senza mutazioni di resistenza associata a darunavir (DRV-RAMs\*) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100 \text{ cell} \times 10^6/\text{L}$  (vedere paragrafo 4.2).

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

#### *Pazienti anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV, ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è così differente nel *range* di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (n=12, età  $\geq 65$ ) (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, per i pazienti con età superiore ai 65 anni, i dati a disposizione erano limitati.

#### *Genere*

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

#### *Compromissione renale*

I risultati derivanti da uno studio clinico sui bilanci di massa condotto con darunavir-<sup>14</sup>C con ritonavir, hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata, è escreta nelle urine come immodificata.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica della popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (CrCl fra 30 - 60 ml/min, n=20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio clinico sulla somministrazione di una dose multipla di PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al dì, è stato

dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, n=8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, n=8), erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Comunque, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di tale aumento non è nota, quindi PREZISTA deve essere utilizzato con cautela. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### *Gravidanza e postpartum*

L'esposizione a darunavir totale e ritonavir dopo assunzione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale è risultata generalmente più bassa durante la gravidanza in confronto al postpartum. Tuttavia, considerando la frazione libera di darunavir (i.e. attivo), i parametri farmacocinetici sono risultati meno ridotti durante la gravidanza rispetto al postpartum, a causa di un aumento della frazione libera di darunavir durante la gravidanza rispetto al postpartum.

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza (n=12)</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) (n=12)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
$C_{min}$ , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

<sup>a</sup> n=11 per AUC<sub>12h</sub>

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza (n=17)</b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza (n=15)</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
$C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> e  $C_{min}$  per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 28%, 26% e 26% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di darunavir totale di  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> e  $C_{min}$  erano inferiori del 18%, 16% e superiori del 2% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> e  $C_{min}$  per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 33%, 31% e 30% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> e  $C_{min}$  relativi a darunavir totale erano inferiori del 29%, 32% e del 50% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità negli animali sono stati effettuati esponendo gli animali fino ai livelli clinici di esposizione con il solo darunavir nei topi, nei ratti e nei cani e in associazione a ritonavir nei ratti e nei cani.

Negli studi tossicologici a dosi ripetute condotti nei topi, nei ratti e nei cani, sono stati osservati solo effetti limitati del trattamento con darunavir. Nei roditori, gli organi bersaglio identificati erano il

sistema ematopoietico, il sistema di coagulazione del sangue, il fegato e la tiroide. È stata riscontrata una diminuzione variabile ma limitata dei parametri correlati ai globuli rossi, unitamente ad aumenti del tempo di tromboplastina parziale attivata.

Sono state osservate variazioni a carico di fegato (ipertrofia degli epatociti, vacuolizzazione, aumento degli enzimi epatici) e tiroide (ipertrofia follicolare). Nel ratto, l'associazione di darunavir e ritonavir ha prodotto un lieve aumento dell'effetto sui parametri eritrocitari, su fegato e tiroide e un incremento dell'incidenza di fibrosi delle isole pancreatiche (solo nei topi maschi), rispetto al trattamento con il solo darunavir. Nel cane, non sono stati identificati tossicità maggiore o organi bersaglio fino a esposizioni equivalenti all'esposizione clinica alla dose raccomandata.

In uno studio condotto nei ratti, il numero di corpi lutei e impianti sono diminuiti in presenza di tossicità materna. Altrimenti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con darunavir fino a 1.000 mg/kg/day e livelli di esposizione al di sotto (AUC – 0,5 volte) di quelli riscontrati negli uomini alla dose clinicamente raccomandata. Fino agli stessi livelli di dosaggio, non è stata osservata alcuna teratogenicità con l'impiego di darunavir nei ratti e nei conigli, in caso di monosomministrazione, né nei topi quando è stato somministrato in associazione a ritonavir. I livelli di esposizione erano più bassi di quelli relativi alla dose clinica raccomandata per l'uso nell'uomo. In una valutazione dello sviluppo pre- e post-natale dei ratti, darunavir con e senza la co-somministrazione di ritonavir, ha provocato un temporaneo calo dell'aumento ponderale dei piccoli prima dello svezzamento ed è stato riscontrato un lieve ritardo nell'apertura di occhi e orecchie. Darunavir in associazione a ritonavir ha provocato una riduzione del numero di piccoli che hanno manifestato il riflesso di trasalimento al giorno 15 dell'allattamento e una ridotta sopravvivenza dei piccoli durante l'allattamento. Questi effetti possono essere secondari all'esposizione dei piccoli alla sostanza attiva attraverso il latte materno e/o la tossicità materna. Nessuna funzione post-svezzamento è stata influenzata da darunavir somministrato da solo o in associazione a ritonavir. Nei giovani ratti che hanno ricevuto darunavir fino ai giorni 23-26, è stato osservato un aumento della mortalità con convulsioni in alcuni animali. L'esposizione nel plasma, fegato e cervello è stata significativamente più alta che nei ratti adulti dopo somministrazione di dosi paragonabili in mg/kg tra i giorni 5 e 11 di età. Dopo il giorno 23 di vita, l'esposizione è risultata comparabile a quella dei ratti adulti. È probabile che tale esposizione incrementata fosse dovuta almeno parzialmente alla immaturità degli enzimi metabolizzanti il farmaco nei giovani ratti. Nessun decesso correlato al trattamento è stato osservato nei ratti giovani cui è stato somministrato il dosaggio di 1.000 mg/kg di darunavir (dose singola) al giorno di vita 26 e il dosaggio di 500 mg/kg (dose ripetuta) dal giorno 23 al giorno 50 di età, e le esposizioni ed il profilo di tossicità erano paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti.

A causa delle conoscenze incomplete sullo sviluppo della barriera ematoencefalica e del corredo enzimatico epatico negli esseri umani, PREZISTA associato a basse dosi di ritonavir non deve essere usato in pazienti pediatriche al di sotto dei 3 anni di età.

Il potenziale cancerogeno di darunavir è stato valutato in uno studio durato fino a 104 settimane somministrando il farmaco con sondino orale a topi e ratti. Sono stati somministrati dosaggi giornalieri di 150, 450 e 1.000 mg/kg ai topi e di 50, 150 e 500 mg/kg ai ratti. Sono stati osservati aumenti dose dipendenti dell'incidenza di adenoma e carcinoma epatocellulare sia nei maschi che nelle femmine di entrambe le specie.

Sono stati osservati adenomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi. La somministrazione di darunavir non ha causato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di alcuna altra neoplasia maligna o benigna né nei topi né nei ratti. I tumori epatocellulari e tiroidei osservati nei roditori sono considerati di scarsa rilevanza negli uomini. La somministrazione ripetuta di darunavir ai ratti ha causato induzione degli enzimi microsomiali epatici ed aumento dell'eliminazione di ormone tiroideo, cosa che è predittiva nei ratti, ma non negli uomini, di neoplasia tiroidea. Alle dosi più alte testate, l'esposizione (calcolata come AUC) a darunavir era compresa tra 0,4 e 0,7 volte nei topi, 0,7 e 1 volta nei ratti, rispetto a quella osservata negli uomini alla dose terapeutica raccomandata.

Dopo 2 anni di somministrazione di darunavir con esposizione uguale o inferiore a quella umana, sono state osservate variazioni a livello renale nei topi (nefrosi) e nei ratti (nefropatia cronica progressiva).

Darunavir non si è rivelato mutageno o genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo* inclusi la mutazione inversa batterica (test di Ames), l'aberrazione cromosomica nei linfociti umani e il test del micronucleo *in vivo* nei topi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### PREZISTA 75 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Crospovidone  
Magnesio stearato

##### Rivestimento della compressa

Polivinile alcool – parzialmente idrolizzato  
Macrogol 3350  
Titanio biossido (E171)  
Talco

#### PREZISTA 150 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Crospovidone  
Magnesio stearato

##### Rivestimento della compressa

Polivinile alcool – parzialmente idrolizzato  
Macrogol 3350  
Titanio biossido (E171)  
Talco

#### PREZISTA 600 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Crospovidone  
Magnesio stearato

##### Rivestimento della compressa

Polivinile alcool – parzialmente idrolizzato  
Macrogol 3350  
Titanio biossido (E171)  
Talco  
Giallo tramonto FCF (E110)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

##### PREZISTA 75 mg compresse rivestite con film

Flacone bianco opaco di polietilene ad alta densità (HDPE) da 160 ml contenente 480 compresse, dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino.  
Confezione da un flacone.

##### PREZISTA 150 mg compresse rivestite con film

Flacone bianco opaco di polietilene ad alta densità (HDPE) da 160 ml contenente 240 compresse, dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino.  
Confezione da un flacone.

##### PREZISTA 600 mg compresse rivestite con film

Flacone bianco opaco di polietilene ad alta densità (HDPE) da 160 ml contenente 60 compresse, dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino.  
Confezione da un flacone.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

##### PREZISTA 75 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/380/005

##### PREZISTA 150 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/380/004

##### PREZISTA 600 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/380/002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Febbraio 2007

Data del rinnovo più recente: 19 Settembre 2013

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PREZISTA 400 mg compresse rivestite con film  
PREZISTA 800 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### PREZISTA 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita contiene 400 mg di darunavir (come etanolato).  
Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 0,834 mg di giallo tramonto FCF (E110).

### PREZISTA 800 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita contiene 800 mg di darunavir (come etanolato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

### PREZISTA 400 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.  
Compressa arancione chiaro di forma ovale di 19,1 mm, con "400MG" inciso da un lato e "TMC" dall'altro.

### PREZISTA 800 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.  
Compressa rosso scuro di forma ovale di 20,0 mm, con "800" inciso da un lato e "T" dall'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

PREZISTA, somministrato in associazione a una bassa dose di ritonavir è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da HIV-1 (virus dell'immunodeficienza umana), in associazione con altri antiretrovirali.

PREZISTA, co-somministrato con cobicistat, è indicato in associazione con altre terapie antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in adulti e adolescenti (di almeno 12 anni di età, di peso corporeo pari o superiore a 40 kg) (vedere paragrafo 4.2).

PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per un regime appropriato per il trattamento dei pazienti affetti da HIV-1 adulti e pediatrici a partire dai 3 anni di età e di peso corporeo di almeno 40 kg che sono:

- naïve al trattamento con antiretrovirali (ART) (vedere paragrafo 4.2)
- precedentemente trattati con terapia antiretrovirale (ART) che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cellule  $\times 10^6/L$ . Nel decidere di iniziare un trattamento con PREZISTA in pazienti precedentemente trattati con ART, l'analisi del genotipo deve essere una guida per l'utilizzo di PREZISTA (vedere sezioni 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Dopo l'inizio della terapia con PREZISTA, i pazienti devono essere avvisati di non modificare il dosaggio, la forma farmaceutica o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

Il profilo di interazione di darunavir varia a seconda che venga utilizzato come potenziatore farmacocinetico ritonavir o cobicistat. Pertanto, darunavir può avere differenti controindicazioni e raccomandazioni per i medicinali co-somministrati in base al fatto che sia potenziato con ritonavir o con cobicistat (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

### Posologia

PREZISTA deve essere sempre somministrato per via orale unitamente a cobicistat o ad una bassa dose di ritonavir quale potenziatore farmacocinetico e in associazione ad altri medicinali antiretrovirali. Pertanto, prima di iniziare la terapia con PREZISTA, è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat o ritonavir come appropriato. Cobicistat non è indicato per l'uso nel regime di due volte al giorno o per l'uso nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 12 anni e di peso corporeo inferiore ai 40 kg.

PREZISTA è anche disponibile come sospensione orale per l'uso in pazienti impossibilitati a deglutire le compresse di PREZISTA (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA sospensione orale).

### *Pazienti adulti naïve alla ART*

La dose raccomandata è di 800 mg una volta al giorno assunta con cobicistat 150 mg una volta al giorno o ritonavir 100 mg una volta al giorno assunta con il cibo. PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costruire il regime da 800 mg una volta al giorno.

### *Pazienti adulti precedentemente trattati con ART*

I regimi posologici raccomandati sono i seguenti:

- In pazienti precedentemente trattati con ART che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM)\* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cellule  $\times 10^6/L$  (vedere sezione 4.1) può essere utilizzato il regime posologico da 800 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno o ritonavir 100 mg una volta al giorno assunti con il cibo. PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costruire il regime da 800 mg una volta al giorno.
- In tutti gli altri pazienti precedentemente trattati con ART o se il test genotipico HIV-1 non è disponibile, il regime posologico raccomandato è 600 mg due volte al giorno in associazione a ritonavir 100 mg due volte al giorno assunti con il cibo. Vedere il Riassunto Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 100 mg/ml sospensione orale, 75 mg, 150 mg o 600 mg compresse.

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

### *Pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART (da 3 a 17 anni di età e peso corporeo di almeno 40 kg)*

La dose raccomandata è 800 mg di PREZISTA una volta al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno da assumere con il cibo o di 800 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno da assumere con il cibo (in pazienti adolescenti di almeno 12 anni di età). PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costituire il regime da 800 mg una volta al giorno. Non è stata stabilita la dose di cobicistat da usare con PREZISTA nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

### *Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ART (da 3 a 17 anni di età e peso corporeo di almeno 40 kg)*

Non è stata stabilita la dose di cobicistat da usare con PREZISTA nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

I dosaggi raccomandati sono i seguenti:

- In pazienti precedentemente trattati con ART che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM)\* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiori a 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cellule  $\times 10^6/L$  (vedere sezione 4.1) può essere utilizzato il regime posologico da 800 mg una volta al giorno con ritonavir 100 mg una

volta al giorno assunti con il cibo o da 800 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno da assumere con il cibo (in pazienti adolescenti di almeno 12 anni di età). PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse può essere utilizzato per costituire il regime da 800 mg una volta al giorno. Non è stata stabilita la dose di cobicistat da usare con PREZISTA nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

- In tutti gli altri pazienti precedentemente trattati con ART o se non è disponibile il test del genotipo, il dosaggio del regime terapeutico raccomandato è descritto nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di PREZISTA 100 mg/ml sospensione orale, 75 mg, 150 mg e 600 mg compresse.

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

#### *Raccomandazioni sulle dosi dimenticate*

Se viene dimenticata una dose giornaliera di PREZISTA e/o cobicistat o ritonavir entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma immediatamente la dose saltata insieme al cibo. Nel caso in cui siano trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

Questa raccomandazione si basa sull'emivita di darunavir in presenza di cobicistat o ritonavir e l'intervallo raccomandato tra le dosi è di circa 24 ore.

In caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, il paziente deve assumere un'altra dose di PREZISTA con cobicistat o ritonavir insieme al cibo il prima possibile. Se il vomito si manifesta più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che il paziente assuma un'altra dose di PREZISTA con cobicistat o ritonavir fino all'orario abituale della dose successiva.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e quindi PREZISTA deve essere utilizzato con cautela in questo gruppo di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Darunavir è metabolizzato dal sistema epatico. Non è raccomandato l'aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh), comunque PREZISTA deve essere usato con cautela in questi pazienti. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa. Una compromissione epatica severa può comportare un incremento dell'esposizione a darunavir e un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Quindi PREZISTA non deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica di grado severo (Classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione renale*

Nei pazienti affetti da compromissione renale, non occorre apportare alcun aggiustamento della dose di darunavir/ritonavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Cobicistat non è stato studiato nei pazienti in dialisi e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni per l'uso di darunavir/cobicistat in questi pazienti.

Cobicistat inibisce la secrezione tubulare della creatinina e questo può condurre un modesto aumento della creatinina sierica e una riduzione modesta della *clearance* della creatinina. Quindi, l'uso della *clearance* della creatinina come stima della capacità dell'eliminazione renale può essere fuorviante. Pertanto, cobicistat come potenziatore farmacocinetico di darunavir non deve essere iniziato in pazienti con *clearance* della creatinina inferiore a 70 ml/min se viene co-somministrato qualsiasi altro medicinale che richiede un aggiustamento della dose basato sulla *clearance* della creatinina: ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato) o adefovir dipivoxil.

Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

#### *Popolazione pediatrica*

PREZISTA non deve essere usato nei pazienti pediatrici

- sotto i 3 anni di età a causa di problemi di sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3), o
- con peso corporeo inferiore ai 15 kg, in quanto non è stata stabilita la dose per questa popolazione in un numero sufficiente di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

PREZISTA con cobicistat non deve essere usato in bambini da 3 a 11 anni di età e di peso < 40 kg dal momento che la dose di cobicistat da utilizzare in questi bambini non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Le compresse di PREZISTA da 400 e 800 mg non sono adatte a questa popolazione di pazienti. Sono disponibili altre formulazioni, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg compresse o 100 mg/ml sospensione orale.

#### *Gravidanza e postpartum*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per darunavir/ritonavir durante la gravidanza e il postpartum. PREZISTA/ritonavir deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.2).

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, la terapia con PREZISTA/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con PREZISTA/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### Metodo di somministrazione

I pazienti devono essere istruiti ad assumere PREZISTA con cobicistat o con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh).

Trattamento concomitante con uno qualsiasi dei medicinali di seguito elencati, a causa dell'attesa diminuzione della concentrazione plasmatica di darunavir, ritonavir e cobicistat e per il rischio potenziale di perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Applicabile a darunavir sia esso potenziato con ritonavir o con cobicistat:

- Medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5)
- Induttori forti di CYP3A4 come la rifampicina e le preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ci si aspetta che la co-somministrazione con essi riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir, ritonavir e cobicistat che possono portare ad una perdita dell'effetto terapeutico e al possibile sviluppo di resistenze (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Applicabile a darunavir potenziato con cobicistat e non quando è potenziato con ritonavir:

- Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione del CYP3A rispetto a darunavir potenziato con ritonavir. L'uso concomitante di potenti induttori di CYP3A è controindicato, dal momento che possono ridurre l'esposizione a cobicistat e darunavir portando alla perdita dell'effetto terapeutico. I potenti induttori di CYP3A includono ad es: carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Darunavir potenziato sia con ritonavir che con cobicistat inibisce l'eliminazione di principi attivi la cui *clearance* è altamente dipendente dal CYP3A, il che risulta in un aumento dell'esposizione al medicinale co-somministrato. Pertanto, il trattamento concomitante con questi medicinali per i quali l'aumento delle concentrazioni plasmatiche sia associato a eventi avversi gravi e/o che mettono a rischio la vita del paziente è controindicato (si applica a darunavir sia esso associato con ritonavir o cobicistat).

Questi principi attivi comprendono ad esempio:

- alfuzosina
- amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina
- astemizolo, terfenadina
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5)
- alcaloidi della segale cornuta (quali diidroergotamina, ergotamina, ergometrina e metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetina
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapina, sertindolo (vedere paragrafo 4.5)
- triazolam, midazolam somministrato oralmente (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, avanafil
- simvastatina, lovastatina e lomitapide (vedere paragrafo 4.5)
- ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È consigliata una regolare valutazione della risposta virologica. In caso di mancanza o perdita della risposta virologica, deve essere effettuato il test di resistenza.

PREZISTA 400 mg o 800 mg deve sempre essere somministrato per via orale con cobicistat o con basse dosi di ritonavir come potenziatore farmacocinetico ed in associazione con altri medicinali antiretrovirali (vedere paragrafo 5.2). Quindi, prima di iniziare la terapia con PREZISTA, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat o ritonavir, come appropriato.

L'aumento della dose di ritonavir rispetto a quella raccomandata nel paragrafo 4.2 non ha influito significativamente sulle concentrazioni di darunavir. Non è raccomandato alterare la dose di cobicistat o di ritonavir.

Darunavir si lega in modo predominante alla  $\alpha$ -1-glicoproteina acida. Questo legame proteico è concentrazione dipendente, indicativo di saturazione di legame. Pertanto non può essere escluso lo spiazzamento di medicinali fortemente legati alla  $\alpha$ -1-glicoproteina acida (vedere paragrafo 4.5).

#### Pazienti precedentemente trattati con ART – monosomministrazione giornaliera

PREZISTA usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir in monosomministrazione giornaliera in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere usato in pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  copie/ml e conta delle cellule CD4+  $< 100 \times 10^6$  cellule/L (vedere paragrafo 4.2). Le combinazioni con regimi di base ottimizzati (*Optimised Background Regimen* - OBR) diverse da  $\geq 2$  NRTI non sono state studiate in questa popolazione. Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi dal B (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazione pediatrica

PREZISTA non è raccomandato per l'uso nei pazienti pediatrici al di sotto dei 3 anni di età o con un peso corporeo inferiore a 15 kg (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

### Gravidanza

PREZISTA/ritonavir deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale.

È necessario prestare cautela nelle donne in gravidanza che abbiano trattamenti concomitanti che possono ridurre ulteriormente l'esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

È stato dimostrato che il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg una volta al giorno durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir, con una riduzione di circa il 90% nei livelli di  $C_{min}$  (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e possono non fornire un potenziamento sufficiente. La sostanziale riduzione dell'esposizione a darunavir può causare un fallimento virologico e un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV dalla madre al bambino. Pertanto, la terapia con PREZISTA/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con PREZISTA/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.6). La somministrazione di PREZISTA con ritonavir a basso dosaggio può essere considerata un'alternativa.

### Pazienti anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di PREZISTA nei pazienti con età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela nella somministrazione di PREZISTA nei pazienti anziani per i quali si registrano con maggiore frequenza disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (n=3.063), sono state riportate in 0,4% di pazienti reazioni cutanee gravi che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS (Eruzione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici) e Sindrome di Stevens-Johnson sono state riferite raramente (< 0,1%), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. PREZISTA deve essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee gravi. Queste possono includere ma non essere limitate a rash grave o rash accompagnato da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

Il rash si è verificato più comunemente nei pazienti precedentemente trattati che ricevevano un regime contenente PREZISTA/ritonavir + raltegravir rispetto ai pazienti che ricevevano PREZISTA/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza PREZISTA (vedi paragrafo 4.8)

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. PREZISTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota alle sulfonamidi.

### Epatotossicità

Con l'uso di PREZISTA/ritonavir è stata riferita epatite farmaco-indotta (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (n=3.063), è stata riportata epatite in 0,5% di pazienti che ricevevano una terapia antiretrovirale di associazione contenente PREZISTA/ritonavir. Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare alterazioni della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente letali. In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, riferirsi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con PREZISTA usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio, in caso di aumento di ASL e ALT, deve essere tenuto in considerazione per i pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o in pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con PREZISTA usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir.

Qualora si evidenzino una nuova alterazione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando PREZISTA usato in associazione con cobicistat o basse dosi di ritonavir deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

#### Pazienti con condizioni cliniche concomitanti

##### *Compromissione epatica*

Il profilo di sicurezza ed efficacia di PREZISTA non è stato determinato per i pazienti con gravi disturbi epatici concomitanti. PREZISTA è quindi controindicato nei pazienti affetti da grave compromissione epatica. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero PREZISTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

##### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni per darunavir/ritonavir. Poiché darunavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale. Pertanto in questi pazienti non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Cobicistat non è stato studiato nei pazienti in dialisi e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni per l'uso di darunavir/cobicistat in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Cobicistat diminuisce la *clearance* della creatinina stimata inibendo la secrezione tubulare della creatinina. Questo deve essere tenuto in considerazione se darunavir con cobicistat viene somministrato in pazienti nei quali la *clearance* della creatinina stimata viene utilizzata per l'aggiustamento della dose dei medicinali co-somministrati (vedere paragrafo 4.2 e l'RCP di cobicistat).

Al momento ci sono dati non adeguati per determinare se la co-somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat sia associata con un aumentato rischio di reazioni avverse renali rispetto al regime che include tenofovir disoproxil senza cobicistat.

##### *Pazienti emofilici*

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed emartrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B, trattati con gli inibitori delle proteasi PI. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli PI è stato continuato, oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofilici devono pertanto essere consapevoli della possibilità di aumento degli episodi emorragici.

##### *Peso e parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

##### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia da considerarsi multifattoriale (concomitante uso di corticosteroidi, consumo di alcol, immunodepressione grave, indice di massa corporea elevato), casi di osteonecrosi sono stati riportati particolarmente in pazienti con malattia da HIV avanzata e/o esposizione prolungata alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). I pazienti devono essere avvisati di mettersi in contatto

con il medico in caso in cui abbiano dolori o rigidità articolari o difficoltà di movimento delle articolazioni.

#### Sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria

Nei pazienti HIV positivi con immunodeficienza grave, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale associata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e polmonite causata da *Pneumocystis jiroveci* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). È necessario valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Inoltre, negli studi clinici in cui sono stati co-somministrati PREZISTA e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### Interazioni con altri medicinali

Diversi studi di interazione sono stati condotti con darunavir a dosi inferiori a quelle raccomandate. Gli effetti sui medicinali co-somministrati possono, quindi, essere sottostimati e può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza. Per informazioni complete sulle interazioni con altri medicinali, vedere il paragrafo 4.5.

#### *Potenziatore farmacocinetico e medicinali concomitanti*

Darunavir ha differenti profili di interazione che dipendono dal fatto che il medicinale sia potenziato con ritonavir o con cobicistat:

- Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione del CYP3A: l'uso concomitante di darunavir/cobicistat e potenti induttori di CYP3A è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e non è raccomandato l'uso concomitante di deboli o moderati induttori di CYP3A (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat con induttori forti del CYP3A4 quali lopinavir/ritonavir, rifampicina e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- Diversamente da ritonavir, cobicistat non ha effetti di induzione su enzimi o proteine di trasporto (vedere paragrafo 4.5). Se si passa da ritonavir a cobicistat, si richiede attenzione durante le prime due settimane di trattamento con darunavir/cobicistat, in particolare se le dosi di qualsiasi altro medicinale co-somministrato sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

Efavirenz in associazione con PREZISTA potenziato può determinare  $C_{min}$  subottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con PREZISTA, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno. Vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 75 mg, 150 mg e 600 mg compresse (vedere paragrafo 4.5).

Farmaco-interazioni potenzialmente pericolose per la vita e fatali sono state riportate in pazienti trattati con colchicina e potenti inibitori del CYP3A e delle glicoproteine-P (P-gp) (vedi paragrafi 4.3 e 4.5).

Le compresse di PREZISTA da 400 mg contengono giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni allergiche.

PREZISTA 400 mg e 800 mg compresse contengono meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio"



#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il profilo di interazione di darunavir può differire a causa dell'utilizzo di ritonavir o cobicistat come potenziatore farmacocinetico. Pertanto, le raccomandazioni sull'uso concomitante di darunavir ed altri medicinali possono differire a seconda che darunavir venga potenziato con ritonavir o con cobicistat (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) e si richiede anche cautela durante il primo periodo di trattamento se si cambia il potenziatore farmacocinetico passando da ritonavir a cobicistat (vedere paragrafo 4.4).

##### **Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir (ritonavir come potenziatore)**

Darunavir e ritonavir sono metabolizzati da CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività del CYP3A aumentino la clearance di darunavir e ritonavir, risultando in una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali e conseguentemente di darunavir portando ad una perdita dell'effetto terapeutico e al possibile sviluppo di resistenza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Gli induttori del CYP3A che sono controindicati includono rifampicina, Erba di San Giovanni e lopinavir.

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con altri medicinali che inibiscono il CYP3A può diminuire la *clearance* di darunavir e ritonavir, che può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e ritonavir. La co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A4 non è raccomandata e si richiede cautela, queste interazioni sono descritte nella tabella seguente (es. indinavir, azoli antifungini come il clotrimazolo).

##### **Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir (cobicistat come potenziatore)**

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati da CYP3A e pertanto la co-somministrazione di induttori del CYP3A può risultare in una esposizione plasmatica subterapeutica a darunavir. Darunavir potenziato con cobicistat è più sensibile all'induzione di CYP3A rispetto a darunavir potenziato con ritonavir: la co-somministrazione di darunavir/cobicistat con medicinali che sono potenti induttori di CYP3A (ad es. Erba di San Giovanni, rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di darunavir/cobicistat con deboli/moderati induttori di CYP3A (ad es. efavirenz, etravirina, nevirapina, fluticasone e bosentan) non è raccomandata (vedere tabella delle interazioni seguente).

Per la co-somministrazione di potenti inibitori di CYP3A4, si applicano le stesse raccomandazioni indipendentemente dal fatto che darunavir sia potenziato con ritonavir o con cobicistat (vedere sezione seguente).

##### **Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con ritonavir**

Darunavir e ritonavir sono inibitori di CYP3A, CYP2D6 e P-gp. La co-somministrazione di darunavir/ritonavir con altri medicinali metabolizzati prevalentemente dal CYP3A e/o CYP2D6 o trasportati da P-gp può determinare un aumento dell'esposizione sistemica di tali medicinali che può aumentare o prolungare l'effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Darunavir co-somministrato con basse dosi di ritonavir, non deve essere associato con altri medicinali che siano altamente dipendenti dal CYP3A per la *clearance* e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato con eventi avversi gravi o che pongono il paziente in pericolo di vita (ristretta finestra terapeutica) (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di darunavir potenziato con farmaci che hanno uno o più metaboliti attivi formati dal CYP3A può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di questi metaboliti attivi, portando potenzialmente alla perdita del loro effetto terapeutico (vedere la tabella delle interazioni di seguito).

L'effetto complessivo di potenziamento farmacocinetico dovuto a ritonavir è stato determinato in un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando una dose singola di 600 mg di darunavir è stata somministrata per via orale in associazione con 100 mg di ritonavir due volte al

giorno. Perciò darunavir deve essere somministrato solo in associazione ad potenziatore farmacocinetico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Uno studio clinico in cui è stato utilizzato un cocktail di medicinali metabolizzati dai citocromi CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 ha dimostrato aumento di attività nei citocromi CYP2C9 e CYP2C19 e inibizione dell'attività del CYP2D6, in presenza di darunavir/ritonavir, che possono essere attribuiti alla presenza della bassa dose di ritonavir. La co-somministrazione di darunavir e ritonavir con medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2D6 (quali flecainide, propafenone e metoprololo) può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con il conseguente incremento o prolungamento del loro effetto terapeutico e delle reazioni avverse.

La co-somministrazione di darunavir e ritonavir e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C9 (come warfarina) e dal CYP2C19 (come metadone) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Sebbene l'effetto sul CYP2C8 sia stato studiato soltanto *in vitro*, la co-somministrazione di darunavir e ritonavir e medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C8 (quali paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide) può causare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali, con la conseguente diminuzione o accorciamento dei loro effetti terapeutici.

Ritonavir inibisce i trasportatori della glicoproteina-P (P-gp), OATP1B1 e OATP1B3 e la co-somministrazione con i substrati di questi trasportatori può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali (ad es. dabigatran etexilato, digossina, statine e bosentan; vedere Tabella delle interazioni sotto).

#### **Medicinali che possono essere influenzati da darunavir potenziato con cobicistat**

Le raccomandazioni per darunavir potenziato con ritonavir sono simili alle raccomandazioni per darunavir potenziato con cobicistat riguardo ai substrati di CYP3A4, CYP2D6, glicoproteina-P, OATP1B1 e OATP1B3 (vedere controindicazioni e raccomandazioni presentati nella sezione di cui sopra). Cobicistat 150 mg somministrato con darunavir 800 mg una volta al giorno potenzia i parametri farmacocinetici di darunavir in maniera comparabile a quelli di ritonavir (vedere paragrafo 5.2).

Al contrario di ritonavir, cobicistat non induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Per ulteriori informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

#### **Tabella delle Interazioni**

Gli studi di interazioni sono stati condotti solo negli adulti.

Diversi studi di interazione (indicati con # nella tabella sottostante) sono stati condotti con dosaggi di darunavir inferiori al dosaggio raccomandato o con regimi posologici diversi (vedere paragrafo 4.2 Posologia). Quindi gli effetti sui medicinali co-somministrati possono essere sottostimati e può essere indicato il monitoraggio clinico della sicurezza.

Il profilo di interazione di darunavir varia a seconda che venga usato come potenziatore farmacocinetico ritonavir o cobicistat. Pertanto, ci possono essere differenti raccomandazioni per l'uso di darunavir con medicinali concomitanti a seconda che sia potenziato con ritonavir o con cobicistat. Gli studi di interazione presentati in tabella non sono stati condotti con darunavir potenziato con cobicistat. Si applicano le stesse raccomandazioni, se non specificatamente indicato. Per ulteriori informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

Le interazioni tra darunavir/ritonavir e gli agenti antiretrovirali e non antiretrovirali, sono elencate nella tabella sottostante. Il senso della freccia per ogni parametro farmacocinetico è basato sulla media geometrica con intervallo di confidenza del 90% quando compreso (↔), inferiore (↓) o superiore (↑) all'intervallo 80-125% (non determinato è indicato con "ND").

Nella tabella seguente, quando le raccomandazioni differiscono, viene specificato il potenziatore farmacocinetico. Quando le raccomandazioni sono le stesse per PREZISTA sia quando co-somministrato con basse dosi di ritonavir che con cobicistat, viene usato il termine “PREZISTA potenziato”.

La seguente lista di esempi di interazioni farmaco-farmaco non è esaustiva e quindi la scheda tecnica di ciascun farmaco che viene co-somministrato con PREZISTA deve essere consultata per le informazioni relative alla via metabolica, ai meccanismi di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere per quanto riguarda la co-somministrazione.

<b>INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE IN ASSOCIAZIONE CON ALTRI MEDICINALI</b>		
<b>Esempi di medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazione Media geometrica del cambiamento (%)</b>	<b>Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione</b>
<b>ANTIRETROVIRALI HIV</b>		
<b><i>Inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * Usando studi di confronto incrociati ai dati storici di farmacocinetica	PREZISTA potenziato e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamento della dose
Raltegravir	Alcuni studi clinici suggeriscono che raltegravir può causare una modesta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir.	Allo stato attuale l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non appare clinicamente rilevante. PREZISTA potenziato e raltegravir può essere usato senza aggiustamento della dose.
<b><i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i></b>		
Didanosina 400 mg una volta al giorno.	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C <sub>min</sub> ND didanosina C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA potenziato e didanosina può essere utilizzato senza aggiustamenti della dose. Didanosina si deve somministrare a stomaco vuoto, perciò deve essere somministrata 1 ora prima o 2 ore dopo la somministrazione di PREZISTA potenziato assunto con cibo.
Tenofovir disoproxil 245 mg una volta al giorno.‡	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir dall'effetto sui trasportatori MDR-1 nei tubuli renali)	Il monitoraggio della funzione renale può essere indicato quando PREZISTA potenziato è dato in associazione con tenofovir disoproxil, particolarmente in pazienti con concomitanti disturbi sistemici o renali, o in pazienti che assumono agenti nefrotossici.  PREZISTA co-somministrato con cobicistat diminuisce la <i>clearance</i> della creatinina. Fare riferimento al paragrafo 4.4 se la <i>clearance</i> della creatinina è usata per l'aggiustamento della dose di tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	La dose raccomandata di emtricitabina/tenofovir alafenamide in cosomministrazione con PREZISTA potenziato è di 200/10 mg una volta al giorno.

Abacavir Emtricitabina Lamivudina Stavudina Zidovudina	Non studiata. Basandosi sulle differenti vie di eliminazione degli altri NRTI quali zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, che sono principalmente escrete per via renale, e abacavir il cui metabolismo non è mediato dal CYP450, non ci si aspettano interazioni tra questi medicinali e PREZISTA potenziato.	PREZISTA potenziato può essere somministrato con questi NRTI senza aggiustamenti della dose.  PREZISTA co-somministrato con cobicistat diminuisce la <i>clearance</i> della creatinina. Fare riferimento al paragrafo 4.4 se la <i>clearance</i> della creatinina è usata per l'aggiustamento della dose di emtricitabina e lamivudina.
<b><i>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno.	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz dall'inibizione del CYP3A) (↓ darunavir dall'inibizione del CYP3A)	Il monitoraggio clinico della tossicità sul sistema nervoso centrale associata con l'aumentata esposizione ad efavirenz può essere indicato quando PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir è dato in associazione con efavirenz. Efavirenz in associazione con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno può determinare C <sub>min</sub> sub-ottimali di darunavir. Se efavirenz è utilizzato in associazione con PREZISTA/ritonavir, quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).  La co-somministrazione di PREZISTA co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Etravirina 100 mg due volte al giorno.	etravirina AUC ↓ 37% etravirina C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirina C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed etravirina 200 mg due volte al giorno può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.  La co-somministrazione di PREZISTA co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Nevirapina 200 mg due volte al giorno.	nevirapina AUC ↑ 27% nevirapina C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapina C <sub>max</sub> ↑ 18% # darunavir: le concentrazioni erano concordi con dati storici (↑ nevirapina dall'inibizione del CYP3A)	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir e nevirapina può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.  La co-somministrazione di PREZISTA co-somministrato con cobicistat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Rilpivirina 150 mg una volta al giorno	rilpivirina AUC ↑ 130% rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirina C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA potenziato e rilpivirina possono essere somministrati senza aggiustamenti della dose.

<b><i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) – senza co-somministrazione aggiuntiva di basse dosi di ritonavir<sup>†</sup></i></b>		
<p>Atazanavir 300 mg una volta al giorno.</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: confronto di atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno vs. atazanavir 300 mg una volta al giorno in associazione con darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno in associazione con atazanavir 300 mg una volta al giorno.</p>	<p>PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir ed atazanavir può essere somministrato senza aggiustamenti della dose.</p> <p>PREZISTA co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la co-somministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg due volte al giorno.</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: confronto di indinavir/ritonavir 800/100 mg due volte al giorno vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con indinavir 800 mg due volte al giorno.</p>	<p>Quando usato in associazione con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir, in caso di intolleranza, può essere necessario un aggiustamento della dose di indinavir da 800 mg due volte al giorno a 600 mg due volte al giorno.</p> <p>PREZISTA co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la co-somministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).</p>
<p>Saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C<sub>min</sub> ↓ 18% saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: confronto di saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg due volte al giorno vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg due volte al giorno. Darunavir: confronto di darunavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg in associazione con saquinavir 1.000 mg due volte al giorno.</p>	<p>Non è raccomandato associare saquinavir con PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir.</p> <p>PREZISTA co-somministrato con cobicistat non deve essere usato in associazione con altri antiretrovirali che richiedono un potenziamento farmacocinetico attraverso la co-somministrazione di un inibitore di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).</p>

<b><i>Inibitori delle proteasi dell'HIV (PI) –con co-somministrazione di basse dosi di ritonavir<sup>‡</sup></i></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno.	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	A causa di una diminuzione del 40% nell'esposizione (AUC) di darunavir, non sono state stabilite dosi appropriate dell'associazione. Pertanto l'uso concomitante di PREZISTA potenziato e il medicinale contenente l'associazione lopinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg due volte al giorno.	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> basato su valori di dose non normalizzati	
<b>CCR5 ANTAGONISTI</b>		
Maraviroc 150 mg due volte al giorno.	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129% le concentrazioni di darunavir, ritonavir erano concordi con dati storici	La dose di maraviroc deve essere 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con PREZISTA potenziato.
<b>ANTAGONISTI DEL RECEPTORE α1-ADRENERGICO</b>		
Alfuzosina	Sulla base di considerazioni teoriche ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfuzosina. (inibizione del CYP3A)	La co-somministrazione di PREZISTA potenziato e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANESTETICI</b>		
Alfentanil	Non studiato. Il metabolismo di alfentanil è mediato da CYP3A e quindi può essere inibito da PREZISTA potenziato.	L'uso concomitante con PREZISTA potenziato può richiedere di abbassare la dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.
<b>ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI</b>		
Disopiramide Flecainide Lidocaina (sistemica) Mexiletina Propafenone	Non studiato. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (inibizione di CYP3A e/o CYP2D6)	Si raccomanda cautela e un monitoraggio della concentrazione terapeutica, se disponibile, quando questi antiaritmici sono co-somministrati con PREZISTA potenziato.
Amiodarone Bepidil Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		La co-somministrazione di amiodarone, bepidile, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina e PREZISTA potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Digossina 0,4 mg dose singola	digossina AUC ↑ 61% digossina C <sub>min</sub> ND digossina C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digossina dovuto alla probabile inibizione della P-gp)	Dal momento che la digossina ha una ristretta finestra terapeutica si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina, nei casi in cui debba essere somministrata a pazienti in terapia con PREZISTA potenziato. La digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto terapeutico desiderato, al momento della verifica dello stato clinico generale del soggetto.

<b>ANTIBIOTICI</b>		
Claritromicina 500 mg due volte al giorno.	claritromicina AUC ↑ 57% claritromicina C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromicina C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Le concentrazioni di 14-OH- claritromicina non sono risultate rilevabili quando associato con PREZISTA/ritonavir. (↑claritromicina dall'inibizione di CYP3A e dalla possibile inibizione di P-gp)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata con PREZISTA potenziato.  Per la dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Non studiato. La co-somministrazione di PREZISTA potenziato con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante. (inibizione di CYP3A e/o P-gp)	L'uso di PREZISTA potenziato con un anticoagulante orale diretto (DOAC) che è metabolizzato dal CYP3A4 e trasportato dalla P-gp non è raccomandato in quanto può portare a un aumentato rischio di sanguinamento.
Dabigatran etexilato Edoxaban	dabigatran etexilato (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg dose singola:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dose singola:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164%  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: Devono essere considerati il monitoraggio clinico e/o la riduzione della dose del DOAC quando un DOAC trasportato dalla P-gp ma non metabolizzato dal CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co- sommministrato con PREZISTA/rtv.  Darunavir/cobicistat: Sono richiesti il monitoraggio clinico e la riduzione della dose quando un DOAC trasportato dalla P-gp ma non metabolizzato dal CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co- sommministrato con PREZISTA/cobi.
Ticagrelor	Sulla base di considerazioni teoriche, la co-somministrazione di PREZISTA potenziato con ticagrelor può aumentare le concentrazioni di ticagrelor (inibizione di CYP3A4 e/o glicoproteina-P).	La co-somministrazione di PREZISTA potenziato con ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clopidogrel	Non studiato. Ci si aspetta che la somministrazione concomitante di clopidogrel e PREZISTA potenziato riduca la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel	La co-somministrazione di clopidogrel con PREZISTA potenziato non è raccomandata. È raccomandato l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono soggetti ad inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel).
Warfarin	Non studiata. Le concentrazioni di warfarina possono essere modificate quando co-sommministrata con PREZISTA potenziato.	L'indice di normalizzazione internazionale (INR) deve essere monitorato quando warfarina è associata con PREZISTA potenziato.

<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Fenobarbitale Fenitoina	Non studiata. Ci si attende che fenobarbitale e fenitoina riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e il suo potenziatore farmacocinetico. (induzione degli enzimi CYP450)	PREZISTA co-somministrato con basse dosi di ritonavir non deve essere usato in associazione con questi medicinali.  L'uso di questi medicinali con PREZISTA/cobicistat è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina 200 mg due volte al giorno.	Carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepina C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Non si raccomanda aggiustamento di dose per PREZISTA/ritonavir. In caso di necessità di co-somministrazione di PREZISTA/ritonavir e carbamazepina, i pazienti devono essere monitorati attentamente per potenziali eventi avversi da carbamazepina. Deve essere monitorata la concentrazione di carbamazepina ed effettuata la titolazione della dose per ottenere una risposta adeguata. In base ai dati disponibili, la dose di carbamazepina può dover essere ridotta del 25% fino al 50% in presenza di PREZISTA/ritonavir.  L'uso di carbamazepina con PREZISTA co-somministrato con cobicistat è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Clonazepam	Non studiata. La cosomministrazione di PREZISTA potenziato con clonazepam può aumentare le concentrazioni di clonazepam. (inibizione del CYP3A)	Quando PREZISTA potenziato è cosomministrato con clonazepam si raccomanda il monitoraggio clinico.



<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
<p>Paroxetina 20 mg una volta al giorno</p> <p>Sertralina 50 mg una volta al giorno</p> <p>Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone</p>	<p>paroxetina AUC ↓ 39% paroxetina C<sub>min</sub> ↓ 37% paroxetina C<sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C<sub>min</sub> ↓ 49% sertralina C<sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>In contrasto a questi dati con PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A).</p> <p>L'uso concomitante di PREZISTA potenziato e questi antidepressivi può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'antidepressivo. (inibizione CYP2D6 e/o CYP3A)</p>	<p>Se gli antidepressivi sono co-somministrati con PREZISTA potenziato, l'approccio raccomandato è una titolazione della dose dell'antidepressivo sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. In aggiunta, pazienti con una dose stabilizzata di questi antidepressivi che iniziano il trattamento con PREZISTA potenziato devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.</p> <p>Il monitoraggio clinico è raccomandato quando PREZISTA potenziato viene co-somministrato a questi antidepressivi e può essere necessario un aggiustamento della dose dell'antidepressivo.</p>
<b>ANTIDIABETICI</b>		
Metformina	Non studiato. In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che PREZISTA co-somministrato con cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di metformina. (inibizione di MATE1)	Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono PREZISTA co-somministrato con cobicistat (non applicabile per PREZISTA co-somministrato con ritonavir).
<b>ANTIEMETICI</b>		
Domperidone	Non studiata.	La co-somministrazione di domperidone con PREZISTA potenziato è controindicata.
<b>ANTIFUNGINI</b>		
Voriconazolo	<p>Non studiata. Ritonavir può diminuire le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo. (induzione degli enzimi CYP450)</p> <p>Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire quando co-somministrato con PREZISTA co-somministrato con cobicistat. (inibizione degli enzimi CYP450)</p>	Voriconazolo non deve essere co-somministrato con PREZISTA potenziato a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non giustifichi l'uso di voriconazolo.

Fluconazolo Isavuconazolo Itraconazolo Posaconazolo	Non studiata. PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli antifungini e posaconazolo isavuconazolo, itraconazolo o fluconazolo possono aumentare le concentrazioni di darunavir. (inibizione del CYP3A e/o della P-gp)	È necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se è necessaria la cosomministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare 200 mg.
Clotrimazolo	Non studiata. L'uso sistemico concomitante di clotrimazolo e PREZISTA potenziato può aumentare la concentrazione plasmatica di darunavir e/o clotrimazolo. Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (farmacocinetica basata su una popolazione modello)	
<b>ANTIGOTTA</b>		
Colchicina	Non studiata. L'uso concomitante di colchicina e PREZISTA potenziato può aumentare l'esposizione alla colchicina. (inibizione di CYP3A e/o P-gp)	Se è richiesta una terapia con PREZISTA potenziato, si raccomanda una riduzione del dosaggio della colchicina o una interruzione del trattamento con la colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. Per i pazienti con compromissione renale o epatica la somministrazione di colchicina con PREZISTA potenziato è controindicata (vedi paragrafi 4.3 e 4.4)
<b>ANTIMALARICI</b>		
Artemeter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosi a 0, 8, 24, 36, 48, e 60 ore	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% diidroartemisinina AUC ↓ 18% diidroartemisinina C <sub>min</sub> ↔ diidroartemisinina C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrina AUC ↑ 175% lumefantrina C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrina C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	L'associazione PREZISTA potenziato e artemeter/lumefantrina può essere usata senza aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione di lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifampicina Rifapentina	Non studiata. Rifapentina e rifampicina sono forti induttori del CYP3A4 e hanno mostrato di causare sensibili riduzioni delle concentrazioni degli altri inibitori della proteasi, ciò può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza (induzione enzimi del CYP450). Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche con rifampicina.	L'associazione di rifapentina e PREZISTA potenziato non è raccomandata.  L'associazione di rifampicina con PREZISTA potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

<p>Rifabutin 150 mg a giorni alterni.</p>	<p>rifabutin AUC<sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin C<sub>min</sub><sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C<sub>max</sub><sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39% <sup>**</sup> somma dei metaboliti attivi di rifabutin (molecola progenitrice + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolite)</p> <p>Lo studio di interazione ha evidenziato un'esposizione sistemica giornaliera per rifabutin confrontabile tra il trattamento a 300 mg (una volta al giorno) in monoterapia e 150 mg (a giorni alterni) in associazione con PREZISTA/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno) con un aumento dell'esposizione giornaliera di circa 10 volte per il metabolita attivo 25-<i>O</i>-deacetyl rifabutin. Inoltre, la AUC della somma dei metaboliti attivi della rifabutin (molecola progenitrice + metabolita 25-<i>O</i>-deacetile) era aumentata di 1,6 volte, mentre la C<sub>max</sub> è rimasta comparabile.</p> <p>I dati sul confronto con il dosaggio di riferimento (150 mg una volta al giorno) non sono disponibili.</p> <p>(Rifabutin è un induttore e substrato del CYP3A). È stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica a darunavir quando PREZISTA co-somministrato con 100 mg di ritonavir era co-somministrato con rifabutin (150 mg a giorni alterni).</p>	<p>Si raccomanda una riduzione della dose di rifabutin del 75% della dose abituale di 300 mg/die (ad es. rifabutin 150 mg (a giorni alterni) ed un più frequente monitoraggio degli eventi avversi correlati alla rifabutin, nei pazienti che ricevono l'associazione con PREZISTA co-somministrato con ritonavir.</p> <p>In caso di problemi di sicurezza, deve essere considerato un ulteriore aumento dell'intervallo di somministrazione di rifabutin e/o il monitoraggio dei livelli plasmatici di rifabutin. Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV.</p> <p>In base al profilo di sicurezza di PREZISTA/ritonavir, questo aumento dell'esposizione a darunavir in presenza di rifabutin non comporta un aggiustamento di dose di PREZISTA/ritonavir. Sulla base del modello farmacocinetico, questa riduzione del dosaggio del 75% è applicabile anche se i pazienti ricevono rifabutin a dosi diverse da 300mg/die.</p> <p>La co-somministrazione di rifabutin e PREZISTA co-somministrato con cobicistat non è raccomandata.</p>
<b>ANTINEOPLASTICI</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con PREZISTA potenziato, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali.</p> <p>La co-somministrazione di uno di questi antineoplastici con PREZISTA potenziato deve essere fatta con cautela.</p> <p>L'impiego concomitante di everolimus o irinotecano e PREZISTA potenziato non è raccomandato.</p>
<b>ANTIPSIKOTICI/NEUROLETTICI</b>		
<p>Quetiapina</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici (inibizione di CYP3A).</p>	<p>La somministrazione concomitante di PREZISTA potenziato e quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina. L'aumento delle concentrazioni di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).</p>

<p>Perfenazina Risperidone Tioridazina</p> <p>Lurasidone Pimozide Sertindolo</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A, CYP2D6 e/o P-gp)</p>	<p>Può essere necessaria una riduzione della dose di questi medicinali quando co-somministrati con PREZISTA potenziato.</p> <p>La somministrazione concomitante di PREZISTA potenziato e lurasidone, pimozide o sertindolo è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>β-BLOCCANTI</b>		
<p>Carvedilolo Metoprololo Timololo</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP2D6)</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico quando PREZISTA potenziato è co-somministrato con questi beta-bloccanti. Si deve considerare una riduzione della dose dei beta-bloccanti.</p>
<b>BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO</b>		
<p>Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil</p>	<p>Non studiata. Ci si aspetta che PREZISTA potenziato possa incrementare le concentrazioni plasmatiche dei bloccanti dei canali del calcio. (Inibizione del CYP3A e/o CYP2D6)</p>	<p>Si raccomanda il controllo clinico delle terapie e degli eventi avversi quando questi medicinali sono somministrati in concomitanza a PREZISTA potenziato.</p>
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
<p>Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametazone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)</p>	<p>Fluticasone: in uno studio clinico in cui ritonavir 100 mg capsule due volte al giorno è stato co-somministrato con 50 µg di fluticasone propionato intranasale (4 volte al giorno) per 7 giorni in volontari sani, la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato aumentava significativamente, mentre i livelli intrinseci di cortisolo diminuivano approssimativamente del 86% (intervallo di confidenza al 90%: 82 - 89%). Ci si aspettano effetti maggiori quando il fluticasone è assunto per via inalatoria. Sono stati riportati effetti sistemici dei corticosteroidi quali sindrome di Cushing e soppressione surrenalica in pazienti che avevano ricevuto ritonavir e fluticasone somministrato per via inalatoria o intranasale; Gli effetti di una elevata esposizione sistemica a fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono noti.</p> <p>Altri corticosteroidi: interazione non studiata. Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a PREZISTA potenziato, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di PREZISTA potenziato e corticosteroidi metabolizzati da CYP3A (tutte le vie di somministrazione) può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.</p> <p>La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi.</p> <p>Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono meno dipendenti dal metabolismo del CYP3A, ad esempio beclometasone, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>
<p>Desametasone (sistemico)</p>	<p>Non studiata. Desametasone può ridurre le concentrazioni plasmatiche di darunavir. (Induzione del CYP3A)</p>	<p>Desametasone per via sistemica deve essere usato con cautela quando associato con PREZISTA potenziato.</p>

<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI ENDOTELIALI</b>		
Bosentan	Non studiato. L'uso concomitante di bosentan e PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Ci si aspetta che bosentan diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o del suo potenziatore farmacocinetico. (Induzione del CYP3A)	Quando somministrato in concomitanza con PREZISTA e basse dosi di ritonavir, la tollerabilità di bosentan nel paziente deve essere monitorata.  La co-somministrazione di PREZISTA co-somministrato con cobicistat e bosentan non è raccomandata.
<b>ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)</b>		
<b><i>Inibitori della proteasi NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA potenziato può aumentare l'esposizione a grazoprevir. (inibizione di CYP3A e OATP1B)	L'uso concomitante di PREZISTA potenziato e elbasvir/grazoprevir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche PREZISTA potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (inibizione di P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3)	Non è raccomandata la co-somministrazione di PREZISTA potenziato con glecaprevir/pibrentasvir.
<b>PRODOTTI ERBORISTICI</b>		
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non studiata. Ci si aspetta che l'Erba di San Giovanni diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir o il suo potenziatore farmacocinetico. (Induzione del CYP450)	PREZISTA potenziato non deve essere usato in concomitanza a prodotti contenenti Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (vedere paragrafo 4.3). Se un paziente sta già assumendo l'Erba di San Giovanni, sospendere il trattamento con quest'ultima e se possibile dosare la carica virale. L'esposizione a darunavir (ed anche a ritonavir) può aumentare sospendendo l'Erba di San Giovanni. L'effetto induttivo permane per almeno altre 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'Erba di San Giovanni
<b>INIBITORI DELL'HMG CO-A REDUTTASI</b>		
Lovastatina Simvastatina	Non studiata. Ci si aspetta che lovastatina e simvastatina abbiano un marcato aumento della concentrazione plasmatica quando co-somministrati con PREZISTA potenziato. (Inibizione CYP3A)	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina o simvastatina può causare miopatia, inclusa la rhabdomiolisi. È controindicato l'uso concomitante di PREZISTA potenziato con lovastatina e simvastatina (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno.	atorvastatina AUC ↑ 3-4 volte atorvastatina C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 volte atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ ≈2 volte #darunavir/ritonavir  atorvastatina AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatina C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Quando sia necessario somministrare atorvastatina e PREZISTA potenziato, si raccomanda di iniziare con una dose di atorvastatina di 10 mg una volta al giorno. Si può successivamente aumentare gradualmente la dose di atorvastatina in base alla risposta clinica.

Pravastatina 40 mg – dose singola	pravastatina AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatina C <sub>min</sub> ND pravastatina C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> un aumento fino a cinque volte è stato evidenziato in un limitato sottoinsieme di soggetti	Quando è necessaria la somministrazione di pravastatina e PREZISTA potenziato, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di pravastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
Rosuvastatina 10 mg una volta al giorno	rosuvastatina AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> basati su dati pubblicati relativi a darunavir/ritonavir  rosuvastatina AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatina C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Quando è necessaria la somministrazione di rosuvastatina e PREZISTA potenziato, si raccomanda di iniziare con la dose minore possibile di rosuvastatina e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.
<b>ALTRI AGENTI CHE MODIFICANO I LIPIDI</b>		
Lomitapide	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che PREZISTA potenziato aumenti l'esposizione a lomitapide quando cosomministrato. (inibizione del CYP3A)	La cosomministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTAGONISTI DEL RECETTORE H<sub>2</sub></b>		
Ranitidina 150 mg due volte al giorno.	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA potenziato può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H <sub>2</sub> senza aggiustamenti della dose.
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Non studiata. L'esposizione a questi immunosoppressori sarà aumentata quando co-somministrati con PREZISTA potenziato. (Inibizione del CYP3A)	È necessario il monitoraggio terapeutico degli agenti immunosoppressori quando vengono co-somministrati.  L'uso concomitante di everolimus e PREZISTA potenziato non è raccomandato.
<b>BETA AGONISTI PER USO INALATORIO</b>		
Salmeterolo	Non studiata. L'uso concomitante di salmeterolo e darunavir potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo.	L'uso concomitante di salmeterolo e PREZISTA potenziato non è raccomandato. L'associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, comprendenti allungamento QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.

<b>ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIOIDI</b>		
Metadone Dose individuale tra 55 mg e 150 mg una volta al giorno.	R(-) metadone AUC ↓ 16% R(-) metadone C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadone C <sub>max</sub> ↓ 24%  PREZISTA/cobicistat può, invece, aumentare le concentrazioni plasmatiche di metadone (vedere RCP cobicistat).	Non è necessario un aggiustamento della dose quando si inizia la co- somministrazione con PREZISTA potenziato. Può essere comunque necessario l'aggiustamento della dose di metadone quando somministrato in concomitanza per un lungo periodo di tempo. È raccomandato il monitoraggio clinico dato che la terapia di mantenimento può necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.
Buprenorfina/naloxone 8/2 mg–16/4 mg una volta al giorno.	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C <sub>min</sub> ↔ buprenorfina C <sub>max</sub> ↓ 8% nor buprenorfina AUC ↑ 46% nor buprenorfina C <sub>min</sub> ↑ 71% nor buprenorfina C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C <sub>min</sub> ND naloxone C <sub>max</sub> ↔	Non è stata stabilita la rilevanza clinica dell'aumento dei parametri farmacocinetici della norbuprenorfina. Possono non essere necessari aggiustamenti del dosaggio per la buprenorfina quando co- somministrata con PREZISTA potenziato ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per sintomi di tossicità agli oppiacei.
Fentanil Ossicodone Tramadol	In base a considerazioni teoriche PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A).	Quando PREZISTA potenziato è cosomministrato con questi analgesici è raccomandato il monitoraggio clinico.
<b>CONTRACCETTIVI A BASE DI ESTROGENI</b>		
Drospirenone Etinilestradiolo (3 mg/0,02 mg una volta al giorno)  Etinilestradiolo Noretindrone 35 µg/1 mg una volta al giorno.	drospirenone AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenone C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenone C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>€</sup> etinilestradiolo AUC ↓ 30% <sup>€</sup> etinilestradiolo C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> con darunavir/cobicistat  etinilestradiolo AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinilestradiolo C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinilestradiolo C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretindrone AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindrone C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretindrone C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> con darunavir/ritonavir	Quando PREZISTA viene cosomministrato con un prodotto contenente drospirenone, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa di una possibile iperkaliemia.  Si raccomandano misure contraccettive alternative o addizionali quando si somministrano contraccettivi orali a base di estrogeni insieme a PREZISTA potenziato. I pazienti che utilizzano estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere controllati per verificare segni di deficienza di estrogeni.
<b>ANTAGONISTI OPIOIDI</b>		
Naloxegol	Non studiata.	La co-somministrazione di PREZISTA potenziato e naloxegol è controindicato.

<b>INIBITORI DELLA PDE-5</b>		
<p>Per il trattamento della disfunzione erettile</p> <p>Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>In uno studio di interazione # è stata osservata una esposizione sistemica a sildenafil paragonabile fra quella raggiunta con l'assunzione di una singola dose da 100 mg di sildenafil da solo e quella raggiunta con una dose singola di 25 mg di sildenafil co-somministrato con PREZISTA/ritonavir.</p>	<p>L'associazione di avanafil e PREZISTA potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>L'uso concomitante di altri inibitori della PDE-5, per il trattamento della disfunzione erettile, con PREZISTA potenziato deve essere gestito con cautela. Se l'uso concomitante di PREZISTA potenziato e sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in singola dose non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2.5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.</p>
<p>Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Non studiata. L'uso concomitante di sildenafil o tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa e PREZISTA potenziato può aumentare le concentrazioni plasmatiche di sildenafil o tadalafil. (Inibizione del CYP3A)</p>	<p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa co-somministrato con PREZISTA potenziato. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata e sincope). Quindi la co-somministrazione di PREZISTA potenziato e sildenafil, quando usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, è controindicata (vedi paragrafo 4.3).</p> <p>La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa con PREZISTA potenziato non è raccomandata.</p>
<b>INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
<p>Omeprazolo 20 mg una volta al giorno.</p>	<p>#darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>PREZISTA potenziato può essere co-somministrato con gli inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti della dose.</p>



<b>SEDATIVI/IPNOTICI</b>		
Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterale) Zolpidem	<p>Non studiata. I sedativi/ipnotici sono ampiamente metabolizzati da CYP3A. La co-somministrazione con PREZISTA potenziato può causare un notevole aumento delle concentrazioni di questi medicinali.</p> <p>Se midazolam parenterale è co-somministrato con PREZISTA potenziato, questo può causare un notevole aumento delle concentrazioni di questa benzodiazepina. I dati ottenuti dall'uso concomitante di midazolam parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam di 3-4 volte.</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico se PREZISTA potenziato è co-somministrato con questi sedativi/ipnotici, e si deve considerare una riduzione della dose dei sedativi/ipnotici.</p> <p>Se PREZISTA potenziato è co-somministrato con midazolam per via parenterale, si consiglia di farlo in una Unità di Terapia Intensiva (UTI) o in ambiente che garantisca un monitoraggio stretto e appropriate cure mediche in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Un aggiustamento della dose di midazolam deve essere preso in considerazione specialmente se si somministra più di una dose singola di midazolam.</p>
Midazolam (orale) Triazolam		<p>La co-somministrazione di midazolam orale o triazolam e PREZISTA potenziato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>TRATTAMENTO PER L'EIACULAZIONE PRECOCE</b>		
Dapoxetina	Non studiata.	La co-somministrazione di dapoxetina con PREZISTA potenziato è controindicata.
<b>FARMACI UROLOGICI</b>		
Fesoterodina Solifenacina	Non studiata.	Usare con cautela. Monitorare per fesoterodina o solifenacina le reazioni avverse, potrebbe essere necessaria la riduzione della dose di fesoterodina o solifenacina.

# Sono stati effettuati studi con dosi di darunavir inferiori rispetto a quelle raccomandate o con un diverso regime posologico (vedere paragrafo 4.2 "Posologia").

† L'efficacia e la sicurezza dell'uso di PREZISTA con 100 mg di ritonavir e qualsiasi altro PI dell'HIV (ad esempio fosamprenavir, nelfinavir e tipranavir) non sono state stabilite in pazienti affetti da HIV. La doppia terapia con gli inibitori delle proteasi è generalmente non raccomandata in accordo alle linee guida attuali.

‡ Lo studio è stato condotto con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e, conseguentemente, di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV ai neonati, devono essere presi in considerazione i dati ottenuti dagli studi sugli animali così come l'esperienza clinica in donne in gravidanza.

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati sull'esito della gravidanza con darunavir nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano rischio diretto in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

PREZISTA in co-somministrazione con basse dosi di ritonavir deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio.

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafo 5.2), che può essere associata a un aumentato rischio di fallimento del trattamento e ad un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV al bambino. La terapia con PREZISTA/cobicistat non deve essere iniziata durante la gravidanza e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con PREZISTA/cobicistat dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Allattamento

Non è noto se darunavir sia escreto nel latte materno. Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato che darunavir è escreto nel latte e ad alti livelli (1.000 mg/kg/giorno) è risultato tossico per la prole.

A causa di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le donne di non allattare al seno se stanno assumendo PREZISTA.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda che le donne con infezione da HIV si astengano dall'allattamento.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di darunavir sulla fertilità umana. Nei ratti trattati con darunavir non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

PREZISTA in co-somministrazione con cobicistat o ritonavir non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati casi di capogiri in alcuni pazienti, durante il trattamento con regimi terapeutici a base di PREZISTA in co-somministrazione con cobicistat o con basse dosi di ritonavir ed è quindi necessario tenerne conto quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico (n=2.613, soggetti con precedente esperienza di trattamento che hanno iniziato la terapia con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno), il 51,3% dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. In media, la durata totale del trattamento per i soggetti è stata di 95,3 settimane. Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici e come segnalazioni spontanee sono diarrea, nausea, eruzione cutanea, mal di testa e vomito. Le reazioni gravi più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoripristinazione, trombocitopenia, osteonecrosi, diarrea, epatite e piressia.

Nell'analisi alla settimana 96, il profilo di sicurezza di PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in soggetti naïve al trattamento è stato simile a quello evidenziato per PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno nei soggetti con precedente esperienza di trattamento con l'eccezione della nausea che è stata osservata più frequentemente nei soggetti naïve al trattamento. Questa differenza è stata causata da nausea di intensità lieve. Non sono stati identificati nuovi dati sulla sicurezza nell'analisi alla settimana 192 nei soggetti naïve al trattamento, in cui la durata media del trattamento con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno è stata di 162,5 settimane.

Durante lo studio clinico di Fase III GS-US-216-130 con darunavir/cobicistat (N = 313 pazienti naïve al trattamento e precedentemente trattati) il 66,5 % dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. La durata media del trattamento è stata di 58,4 settimane. Le più frequenti reazioni avverse riportate erano diarrea (28%), nausea (23%), ed eruzione cutanea(16%). Le reazioni avverse gravi sono state

diabete mellito,ipersensibilità a farmaci, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, eruzione cutanea e vomito.

Per le informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e secondo la categoria di frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Reazioni avverse osservate con darunavir/ritonavir negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Non comune	Herpes simplex
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Non comune	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Raro	aumento degli eosinofili
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione,ipersensibilità a farmaci
<i>Patologie endocrine</i>	
Non comune	Ipotiroidismo, aumento dei livelli plasmatici dell'ormone stimolatore della tiroide
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, iperlipidemia
Non comune	Gotta, anoressia, inappetenza, perdita di peso, aumento di peso, iperglicemia, insulino-resistenza, diminuzione di lipoproteine ad alta densità, aumento dell'appetito, polidipsia, aumento della lattato deidrogenasi plasmatica
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	Insonnia
Non comune	Depressione, disorientamento, ansia, disturbi del sonno, sogni anormali, incubi, diminuzione della libido
Raro	Stato confusionale, disturbi dell'umore, irrequietezza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Cefalea, neuropatia periferica, capogiri
Non comune	Letargia, parestesia, ipoestesia, disgeusia, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, sonnolenza
Raro	Sincope, convulsioni, ageusia, disturbi del ritmo delle fasi del sonno
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune	Iperemia congiuntivale, secchezza oculare
Raro	Disturbi visivi

<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma, tachicardia
Raro	Infarto acuto del miocardio, bradicardia sinusale, palpitazioni
<i>Patologie vascolari</i>	
Non comune	Ipertensione, vampate
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Non comune	Dispnea, tosse, epistassi, irritazione della gola
Raro	Rinorrea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto Comune	Diarrea
Comune	Vomito, nausea, dolore addominale, aumento dell'amilasi ematica, dispepsia, distensione addominale, flatulenza
Non comune	Pancreatite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite aftosa, conato di vomito, bocca secca, malessere addominale, stipsi, aumento della lipasi, eruttazione, disestesia orale, cheilite
Raro	Stomatite, ematemesi, labbra secche, lingua patinata
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Aumento di alanina aminotransferasi
Non comune	Epatite, epatite citolitica, steatosi epatica, epatomegalia, aumento delle transaminasi, aumento di aspartato aminotrasferasi, aumento della bilirubina plasmatica, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, aumento della gamma-glutamyl trasferasi
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	Eruzione cutanea (comprendente esantema maculare, maculo-papulare, papulare, eritematoso ed esantema pruriginoso), prurito
Non comune	Angioedema, eruzione cutanea generalizzata, dermatite allergica, orticaria, eczema, eritema, iperidrosi, sudorazione notturna, alopecia, acne, secchezza cutanea, pigmentazione delle unghie
Raro	DRESS, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite, dermatite seborroica, lesioni cutanee, xeroderma
Non nota	Necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generalizzata
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Non comune	Mialgia, osteonecrosi, spasmi muscolari, debolezza muscolare, artralgia, dolore alle estremità, osteoporosi, aumento della creatinfosfochinasi plasmatica
Raro	Irrigidimento muscoloscheletrico, artrite, rigidità delle articolazioni
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Non comune	Insufficienza renale acuta, insufficienza renale, nefrolitiasi, aumento della creatinina plasmatica, proteinuria, bilirubinuria, disuria, nocturia, pollachiuria
Raro	Diminuzione della clearance renale della creatinina

Raro	Nefropatia da cristalli <sup>§</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Disfunzione erettile, ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Astenia, stanchezza
Non comune	Piressia, dolore toracico, edema periferico, malessere, sensazione di caldo, irritabilità, dolore
Raro	Brividi, sensazioni anomale, xerosi

<sup>§</sup> reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

*Reazioni avverse osservate con darunavir/cobicistat nei pazienti adulti*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Comune	Ipersensibilità a farmaci
Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	Anoressia, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperlipidemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	Sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	Cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto Comune	Diarrea, nausea
Comune	Vomito, dolore addominale, distensione dell'addome, dispepsia, flatulenza, enzimi pancreatici aumentati
Non comune	Pancreatite acuta
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	Enzimi epatici aumentati
Non comune	Epatite*, epatite citolitica*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Molto comune	Eruzione cutanea (comprendente maculare, maculo-papulare, papulare, eritematoso, eruzione cutanea con prurito, eruzione cutanea generalizzato e dermatite allergica)
Comune	Angioedema, prurito, orticaria
Raro	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici*, sindrome di Stevens-Johnson*
Non nota	Necrolisi epidermica tossica*, pustolosi esantematica acuta generalizzata*

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comune	Mialgia
Non comune	osteonecrosi*
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Raro	Nefropatia da cristalli*§
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	Ginecomastia*
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	Stanchezza
Non comune	Astenia
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	Creatinina ematica aumentata

\* queste reazioni avverse non sono state riportate durante gli studi clinici con darunavir/cobicistat ma sono state notate durante il trattamento con darunavir/ritonavir e ci si aspetta che si verifichino anche con darunavir/cobicistat.

§ reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Rash*

Negli studi clinici il rash è stato per lo più lieve o moderato, spesso sviluppatosi durante le prime quattro settimane di trattamento e si è risolto pur continuando la terapia. In caso di sviluppo di reazioni cutanee severe consultare l'avvertenza del paragrafo 4.4. In uno studio a singolo braccio che ha esaminato darunavir 800 mg una volta al giorno in associazione a cobicistat 150 mg una volta al giorno e altri antiretrovirali, il 2,2% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa del rash.

Durante il programma di sviluppo clinico di raltegravir nei pazienti con precedente esperienza al trattamento, il rash, indipendentemente dalla causalità, era più comunemente osservato con i regimi contenenti PREZISTA/ritonavir + raltegravir rispetto a quelli contenenti PREZISTA/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza PREZISTA/ritonavir. La percentuale di rash considerata correlata al farmaco dagli sperimentatori era analoga. I tassi di rash aggiustati per l'esposizione (tutte le causalità) erano rispettivamente 10,9; 4,2 e 3,8 per 100 pazienti-anno (PYR); per il rash correlato al farmaco erano rispettivamente 2,4; 1,1 e 2,3 per 100 PYR. Questi rash osservati negli studi clinici erano di gravità da lieve a moderata e non hanno portato ad una interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anomalie dell'apparato muscoloscheletrico*

Aumento di CPK (creatinfosfochinasi), mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi, in particolare in associazione ai NRTI.

Sono stati riferiti casi di osteonecrosi, particolarmente in pazienti con fattori di rischio noti, avanzato stadio di HIV o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di questi casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione*

Nei pazienti con infezione da HIV e grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale associata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la

malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Emorragia in pazienti emofiliaci*

Sono stati segnalati casi di emorragia spontanea in pazienti emofiliaci trattati con gli inibitori della proteasi antiretrovirali (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza di PREZISTA con ritonavir in pazienti pediatrici è basata sull'analisi alla settimana 48 dei dati di sicurezza derivanti da tre studi clinici di Fase II. Sono state valutate le seguenti popolazioni pediatriche (vedere paragrafo 5.1):

- 80 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni, di peso corporeo pari ad almeno 20 kg, infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con terapie antiretrovirali che hanno ricevuto PREZISTA compresse con basse dosi di ritonavir due volte al giorno in associazione con altri farmaci antiretrovirali.
- 21 pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 e i 6 anni, di peso corporeo da 10 kg a < 20 kg (16 partecipanti da 15 kg a < 20 kg), infetti da HIV-1 e precedentemente trattati con antiretrovirali, che hanno ricevuto PREZISTA sospensione orale con una bassa dose di ritonavir due volte al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali.
- 12 pazienti pediatrici di età compresa tra i 12 ed i 17 anni, di peso corporeo di almeno 40 kg, infetti da HIV-1 e naïve al trattamento con antiretrovirali che hanno ricevuto PREZISTA compresse con una bassa dose di ritonavir una volta al giorno in associazione ad altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1).

Complessivamente il profilo di sicurezza in questi pazienti pediatrici è stato simile a quello osservato nella popolazione adulta.

La valutazione della sicurezza di PREZISTA con cobicistat in pazienti pediatrici è stata effettuata in adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, di peso pari o superiore a 40 kg nello studio clinico GS-US-216-0128 (soggetti precedentemente trattati, con virologicamente soppressi, N=7). Le analisi di sicurezza di questo studio su soggetti adolescenti non hanno identificato nuovi problemi di sicurezza rispetto al profilo di sicurezza noto di darunavir e cobicistat in soggetti adulti.

#### Altre popolazioni particolari

##### *Pazienti affetti da coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Fra i 1.968 pazienti precedentemente trattati, che hanno ricevuto PREZISTA in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano coinfezati da epatite B o C. I pazienti coinfezati avevano maggiore probabilità di presentare aumentati livelli di transaminasi epatiche al basale e incrementi farmaco-correlati più elevati di quelli dei pazienti senza epatite virale (vedere paragrafo 4.4.).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con l'impiego di PREZISTA in co-somministrazione con cobicistat o con basse dosi di ritonavir sono limitati. Sono state somministrate a volontari sani dosi singole fino a 3.200 mg di solo darunavir come soluzione orale e fino a 1.600 mg della formulazione in compresse di darunavir in associazione a ritonavir, senza che si verificassero eventi avversi sintomatici.

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da PREZISTA. Il trattamento del sovradosaggio da PREZISTA consiste nell'attuazione delle misure generali di supporto, compresi il

monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione della condizione clinica del paziente. Poiché darunavir è fortemente legato alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa del principio attivo.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori della proteasi, codice ATC: J05AE10.

#### Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

#### Attività antivirale *in vitro*

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle cellule mononucleate umane periferiche e nei monociti/macrofagi umani con valori medi di  $EC_{50}$  che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di  $EC_{50}$  che variano da  $< 0,1$  a 4,3 nM.

Questi valori di  $EC_{50}$  sono ben al di sotto del 50% del *range* di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87  $\mu M$  a  $> 100 \mu M$ .

#### Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo di riferimento HIV-1 è risultata protratta nel tempo ( $> 3$  anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni che mostravano un calo della sensibilità a darunavir (*range*: 23 – 50 volte), ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di amminoacidi nel gene della proteasi. La diminuzione della sensibilità a darunavir dei virus emergenti nella selezione sperimentale non è spiegabile dall'emergenza di queste mutazioni sulla proteasi.

I dati degli studi clinici su pazienti precedentemente trattati con ART (studio TITAN e analisi combinata degli studi POWER 1, 2 e 3 e DUET 1 e 2) hanno evidenziato che la risposta virologica a PREZISTA co-somministrato con ritonavir a basso dosaggio era ridotta se erano presenti 3 o più darunavir RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L o M, T74P, L76V, I84V e L89V) al basale o, se queste mutazioni comparivano durante il trattamento.

Aumenti di fold change (FC) di darunavir espresso come  $EC_{50}$  al basale sono stati associati con una diminuzione della risposta virologica. Sono stati identificati i limiti inferiore e superiore di 10 e 40. Isolati con FC basale  $< 10$  sono suscettibili; isolati con FC  $> 10$  fino a 40 hanno una diminuita suscettibilità; isolati con FC  $> 40$  sono resistenti (vedere sotto-paragrafo Risultati clinici).

Virus isolati da pazienti trattati con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno che sviluppavano un fallimento virologico con recidiva e che erano sensibili a tipranavir al basale sono rimasti sensibili a tipranavir dopo il trattamento, nella grande maggioranza dei casi.

I tassi più bassi di sviluppo di virus HIV resistenti sono osservati in pazienti naïve alla ART che sono trattati per la prima volta con darunavir in combinazione con altri ART.



La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi dell'HIV e perdita di sensibilità ai PI in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi *ARTEMIS*, *ODIN* e *TITAN*.

	ARTEMIS Settimana 192	ODIN Settimana 48		TITAN Settimana 48
	PREZISTA/ritona vir 800/100 mg una volta al giorno N=343	PREZISTA/ritona vir 800/100 mg una volta al giorno N=294	PREZISTA/ritona vir 600/100 mg due volte al giorno N=296	PREZISTA/ritona vir 600/100 mg due volte al giorno N=298
Numero totale di fallimenti virologici <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Recidive	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Soggetti mai soppressi	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Numero di soggetti con fallimento virologico e genotipi accoppiati al basale/endpoint, con sviluppo di mutazioni all'endpoint, n/N				
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Numero di soggetti con fallimento virologico e fenotipi accoppiati al basale/endpoint, che mostra una perdita di sensibilità agli inibitori della proteasi all'endpoint rispetto al basale, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> algoritmo TLOVR non censorizzato per VF sulla base di HIV-1 RNA <50 copie/ml, fatta eccezione per TITAN (HIV-1 RNA <400 copie/ml)

<sup>b</sup> IAS USA liste

Bassi tassi di sviluppo di virus HIV-1 resistenti sono stati osservati in pazienti naïve alla ART trattati per la prima volta con darunavir/cobicistat una volta al giorno in combinazione con altre ART, e in pazienti precedentemente trattati con ART senza RAM a darunavir che ricevevano darunavir/cobicistat in combinazione con altre ART. La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi HIV-1 e resistenza ai PI di HIV in caso di fallimento virologico all'endpoint nello studio GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Settimana 48	
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 295	Paz. Precedentemente trattati darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 18
Numero di soggetti con fallimento virologico <sup>a</sup> dati genotipici con sviluppo di mutazioni <sup>b</sup> all'endpoint, n/N		
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Numero di soggetti con fallimento virologico <sup>a</sup> e dati fenotipici che mostrano resistenza ai PI all'endpoint <sup>c</sup> , 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
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- <sup>a</sup> Fallimenti virologici erano definiti come: mai soppresso: riduzione confermata di HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> dal basale e ≥ 50 copie/ml alla settimana-8; *rebound*: HIV-1 RNA < 50 copie/ml seguito da HIV-1 RNA confermato a ≥ 400 copie/ml o aumento > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA dal nadir confermato; interruzione con HIV-1 RNA ≥ 400 copie/ml all'ultima visita
- <sup>b</sup> Liste IAS-USA
- <sup>c</sup> Nello studio GS-US216-130 il fenotipo al basale non era disponibile

### Resistenza crociata

Il FC di darunavir è risultato minore di 10 per il 90% dei 3.309 isolati clinici resistenti ad amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e/o tipranavir, che evidenziano che i virus resistenti alla maggior parte degli PI, restano sensibili a darunavir.

Nei fallimenti virologici dello studio *ARTEMIS* non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi.

Nei fallimenti virologici dello studio GS-US-216-130 non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi dell'HIV.

### Risultati clinici

L'attività di cobicistat come potenziatore farmacocinetico di darunavir è stata valutata in uno studio di Fase I in soggetti sani ai quali è stato somministrato darunavir 800 mg potenziato o con cobicistat 150 mg o con ritonavir 100 mg una volta al giorno. I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di darunavir erano paragonabili quando potenziato con cobicistat verso ritonavir. Per informazioni su cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

### Pazienti adulti

#### *Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 150 mg di cobicistat una volta al giorno in pazienti naïve alla ART e pazienti precedentemente trattati con ART*

GS-US-216-130 è uno studio di Fase III, in aperto, a singolo braccio che ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di darunavir con cobicistat in 313 pazienti adulti con infezione da HIV-1 (295 naïve e 18 precedentemente trattati). Questi pazienti hanno ricevuto darunavir 800 mg una volta al giorno in combinazione con cobicistat 150 mg una volta al giorno con un regime di base scelto dallo sperimentatore e formato da 2 NRTI attivi.

Erano eleggibili per questo studio pazienti con infezione da HIV-1 che non presentavano RAM per darunavir al test di resistenza genotipica allo screening, e avevano HIV-1 RNA ≥ 1.000 copie/ml. La tabella sottostante riporta i dati di efficacia delle analisi a 48 settimane dello studio GS-US-216-130:

<i>Outcome alla Settimana 48</i>	GS-US-216-130		
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 295	Pazienti precedentemente trattati darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 18	Tutti i pazienti darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Variatione media di HIV-1 RNA log dal basale (log <sub>10</sub> copie/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Imputazioni Last Observation Carried Forward

#### *Efficacia di PREZISTA 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti naïve alla ART*

La prova di efficacia di PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno si basa sull'analisi dei dati a 192 settimane dello studio *ARTEMIS*, randomizzato, controllato, in aperto, di Fase III, in

pazienti infetti con HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale, che confronta PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno (somministrato due volte al giorno o una volta al giorno). In entrambi i bracci si è utilizzato un regime di base fisso consistente di tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno ed emtricitabina 200 mg una volta al giorno.

La tabella sotto riportata mostra i dati di efficacia dell'analisi a 48 e a 96 settimane dello studio ARTEMIS

Risultati	ARTEMIS					
	Settimana 48 <sup>a</sup>			Settimana 96 <sup>b</sup>		
	PREZISTA/ri tonavir 800/100 mg una volta al giorno. N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg al giorno N=346	Differenza nel trattamento (differenza con 95% IC)	PREZISTA/ri tonavir 800/100 mg una volta al giorno. N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg al giorno N=346	Differenza nel trattamento (differenza con 95% IC)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>c</sup> Tutti i pazienti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
HIV-RNA basale < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
HIV-RNA basale ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Conta basale cellule CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Conta basale cellule CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Mediana della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Dati basati sull'analisi alla settimana 48

<sup>b</sup> Dati basati sull'analisi alla settimana 96

<sup>c</sup> Imputazioni in accordo con l'algoritmo TLOVR

<sup>d</sup> Basato sull'approssimazione normale della differenza nella % di risposta

<sup>e</sup> Imputazione: non-completati uguale fallimento: pazienti che hanno sospeso il trattamento prematuramente sono stati imputati come variazione uguale a 0

La non-inferiorità nella risposta virologica del trattamento PREZISTA/ritonavir, definita come percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-RNA < 50 copie/ml, è stata dimostrata (con il margine di non-inferiorità predefinito del 12%) sia nella popolazione Intent-To-Treat (ITT) che On Protocol (OP). Tali risultati sono stati confermati dall'analisi dei dati alla settimana 96 di trattamento nello studio ARTEMIS. Questi risultati sono stati mantenuti fino a 192 settimane di trattamento nello studio ARTEMIS.

Efficacia di PREZISTA 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART

**ODIN** è uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto che confronta PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART infetti da HIV 1, con test di resistenza genotipica allo screening che non presentavano RAM per darunavir (cioè V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e con HIV-1 RNA > 1.000 copie/ml allo screening. L'analisi di efficacia si basa su

48 settimane di trattamento (vedere tabella sotto). Entrambi i bracci utilizzano un regime ottimizzato di base (OBR)  $\geq 2$  NRTI.

ODIN			
Risultati	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N=296	Differenza di trattamento (differenza per IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Con al basale HIV-1 RNA (copie/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100.000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Con al basale conta delle cellule CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /L)			
$\geq 100$	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)
Con sottotipo HIV-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Altro	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>c</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Basati su una approssimazione normale della differenza di risposta in % di risposta

<sup>c</sup> Sottotipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF e CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Differenza di medie

<sup>e</sup> Imputazione Last Observation Carried Forward

A 48 settimane, la risposta virologica al trattamento con PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno, definita come la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA <50 copie/ml, è stata dimostrata non essere inferiore (con margine di non inferiorità predefinito al 12%) a PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per entrambe le popolazioni ITT e OP.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART non deve essere somministrato a pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  copie/ml e conta delle cellule CD4+ <100 x 10<sup>6</sup> cellule/L (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV 1 diversi da B.

### Pazienti pediatrici

*Pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART di età da 12 a < 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg*

**DIONE** è uno studio clinico di fase II, in aperto, che valuta farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di PREZISTA associato a basse dosi di ritonavir in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg, affetti da HIV-1. Questi pazienti hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in associazione ad altri farmaci antiretrovirali. La risposta virologica è stata definita come una riduzione della carica virale HIV-1 RNA nel plasma di almeno 1,0 log<sub>10</sub> *versus* il basale.

DIONE	
<i>Risultati alla settimana 48</i>	PREZISTA/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Mediana della variazione nella percentuale di CD4+rispetto al basale <sup>b</sup>	14
Media della variazione nella conta delle cellule CD4+rispetto al basale <sup>b</sup>	221
Diminuzione della carica virale plasmatica $\geq 1.0 \log_{10}$ rispetto al basale	100%

<sup>a</sup> Imputazione secondo l'algoritmo TLOVR.

<sup>b</sup> Ai Non-completanti è stato imputato il fallimento: ai pazienti che sono usciti dallo studio prematuramente è stata attribuita una variazione uguale a 0.

Lo studio in aperto, di fase II/III GS-US-216-0128 ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di darunavir 800 mg e cobicistat 150 mg (somministrati come compresse separate) e almeno 2 NRTI in 7 adolescenti con infezione da HIV-1 precedentemente trattati, virologicamente soppressi, di peso corporeo pari o superiore a 40 kg. I pazienti erano in terapia con un regime antiretrovirale stabile (da almeno 3 mesi), costituito da darunavir somministrato con ritonavir, associato a 2 NRTI. I pazienti sono passati da ritonavir a cobicistat 150 mg una volta al giorno e hanno proseguito l'assunzione di darunavir (N = 7) e 2 NRTI.

<b>Outcome virologico alla settimana 48 in adolescenti precedentemente trattati con ART, virologicamente soppressi</b>	
GS-US-216-0128	
Outcome alla settimana 48	Darunavir/Cobicistat + almeno 2 NRTI (N = 7)
< 50 copie/mL di HIV-1 RNA secondo l'approccio Snapshot FDA	85,7% (6)
Variazione mediana della percentuale di CD4+ rispetto al basale <sup>a</sup>	-6,1%
Variazione mediana nella conta di cellule CD4+ rispetto al basale <sup>a</sup>	-342 cellule/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Nessuna imputazione (dati osservati).

Per ulteriori risultati degli studi clinici in pazienti adulti precedentemente trattati con ART e pazienti pediatrici, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA 75 mg, 150 mg o 600 mg e 100 mg/ml sospensione orale.

#### *Gravidanza e postpartum*

La somministrazione di darunavir/ritonavir (600/100 mg due volte al giorno o 800/100 mg una volta al giorno) in combinazione con un regime di background è stata valutata in uno studio clinico con 36 donne in gravidanza (18 donne in ciascun braccio) durante il secondo e il terzo trimestre e nel postpartum.

La risposta virologica è stata preservata per tutto il periodo di studio in entrambi i bracci. Non si è verificata alcuna trasmissione madre-figlio nei bambini nati da 31 pazienti che sono rimaste in trattamento antiretrovirale durante il parto.

Non sono stati registrati nuovi risultati di sicurezza clinicamente rilevanti rispetto al noto profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir negli adulti con infezione da HIV-1 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di darunavir, somministrato in associazione a cobicistat o ritonavir, sono state valutate in volontari sani adulti e in pazienti con infezione da HIV-1. L'esposizione a darunavir è stata maggiore nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto a quella dei soggetti sani. L'aumento dell'esposizione a darunavir nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto ai soggetti sani, può essere spiegato da una maggiore concentrazione dell' $\alpha_1$ -glicoproteina acida (AAG) nei pazienti

con infezione da HIV-1, che ha causato un maggiore legame di darunavir all'AAG plasmatica e quindi, concentrazioni plasmatiche più elevate.

Darunavir è principalmente metabolizzato dal CYP3A. Cobicistat e ritonavir inibiscono il CYP3A, aumentando quindi notevolmente le concentrazioni plasmatiche di darunavir.

Per informazioni sulle proprietà farmacocinetiche di cobicistat, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

#### Assorbimento

Darunavir è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. La concentrazione massima plasmatica di darunavir in presenza di ritonavir a basso dosaggio è generalmente raggiunta entro 2,5 - 4,0 ore.

La biodisponibilità orale assoluta di una dose singola da 600 mg del solo darunavir è stata di circa il 37% aumentando a quasi l'82% in presenza di una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno. L'effetto di potenziamento farmacocinetico complessivo di ritonavir è stato un aumento di circa 14 volte dell'esposizione sistemica di darunavir, quando è stata somministrata per via orale una singola dose di darunavir da 600 mg in associazione con una dose di ritonavir da 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Se la somministrazione non è accompagnata dal cibo, la biodisponibilità relativa di darunavir in presenza di cobicistat o ritonavir a basso dosaggio è inferiore a quella relativa alla somministrazione accompagnata da cibo. Quindi, PREZISTA compresse deve essere assunto con cobicistat o ritonavir e accompagnato da cibo. Il tipo di alimenti non esercita alcun effetto sull'esposizione a darunavir.

#### Distribuzione

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' $\alpha_1$ -glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di  $88,1 \pm 59,0$  l (mediana  $\pm$  DS), e aumentava a  $131 \pm 49,9$  l (media  $\pm$  DS) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al dì.

#### Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (*human liver microsomes* - HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isozima CYP3A4. Uno studio clinico con darunavir  $^{14}\text{C}$  nei volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg, era dovuta al principio attivo parentale. Sono stati identificati nell'uomo almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir. Tutti hanno mostrato un'attività contro l'HIV wild type che era almeno 10 volte inferiore a quella di darunavir.

#### Eliminazione

Dopo una dose da 400/100 mg di darunavir  $^{14}\text{C}$  con ritonavir, è stato possibile individuare il 79,5% e il 13,9% della dose somministrata di darunavir  $^{14}\text{C}$  nelle feci e nelle urine, rispettivamente. Darunavir immodificato era presente in una percentuale pari a circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, riscontrati nelle feci e nelle urine, rispettivamente. L'emivita di eliminazione finale di darunavir è stata di circa 15 ore, se somministrato in associazione a ritonavir.

La clearance plasmatica di darunavir da solo (150 mg) e in presenza di una bassa dose di ritonavir è stata di 32,8 l/h e di 5,9 l/h, rispettivamente.

## Popolazioni speciali

### *Popolazione pediatrica*

I dati di farmacocinetica di darunavir in associazione con ritonavir, assunto due volte al giorno, in 74 pazienti precedentemente trattati, di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso corporeo di almeno 20 kg, mostrano che la somministrazione di dosi di PREZISTA/ritonavir calcolate in base al peso corporeo risultano in un'esposizione a darunavir paragonabile a quella degli adulti in terapia con PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto due volte al giorno, in 14 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 15 kg a < 20 kg, hanno mostrato che i dosaggi basati sul peso corporeo sono risultati in una esposizione di darunavir comparabile a quelle ottenute negli adulti che hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir, assunto due volte al giorno, in 12 pazienti pediatrici naïve al trattamento con ART, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, ha mostrato che la somministrazione di PREZISTA/ritonavir al dosaggio di 800/100 mg una volta al giorno risulta in un'esposizione a darunavir comparabile a quella ottenuta negli adulti che hanno ricevuto PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno. Pertanto, la stessa dose giornaliera può essere usata negli adolescenti precedentemente trattati, di età da 12 a < 18 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, senza mutazioni di resistenza associata a darunavir (DRV-RAMs)\* e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cell x 10<sup>6</sup>/L (vedere paragrafo 4.2).

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

La farmacocinetica di darunavir in associazione a ritonavir preso una volta al giorno in 10 pazienti pediatrici precedentemente trattati, di età da 3 a < 6 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg fino a < 20 kg, ha mostrato che le dosi basate sul peso corporeo sono risultate in un'esposizione a darunavir che era comparabile a quella raggiunta negli adulti che ricevevano PREZISTA/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). In aggiunta, il modello farmacocinetico e la simulazione dell'esposizione a darunavir nei pazienti pediatrici di età tra 3 e < 18 anni ha confermato l'esposizione a darunavir come osservato negli studi clinici e ha consentito l'identificazione del regime giornaliero di PREZISTA/ritonavir sulla base del peso corporeo per i pazienti pediatrici di peso corporeo di almeno 15 kg che sono sia naïve alla terapia ART o precedentemente trattati senza mutazioni di resistenza associata a darunavir (DRV-RAMs\*) e che hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cell x 10<sup>6</sup>/L (vedere paragrafo 4.2).

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

La farmacocinetica di darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg in pazienti pediatriche è stata studiata in 7 adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, di peso pari o superiore a 40 kg nell'ambito dello studio GS-US-216-0128. La media geometrica dell'esposizione dell'adolescente (AUC<sub>tau</sub>) era simile per darunavir e maggiore del 19% per cobicistat rispetto alle esposizioni ottenute negli adulti trattati con darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg nello studio GS-US-216-0130. La differenza osservata per cobicistat non è stata ritenuta clinicamente rilevante.

	<b>Adulti nello studio GS-US-216-0130, settimana 24 (Riferimento)<sup>a</sup> Media (%CV) GLSM</b>	<b>Adolescenti nello studio GS-US-216-0128, giorno 10 (Test)<sup>b</sup> Media (%CV) GLSM</b>	<b>GLSM Ratio (90% IC) (Test/Riferimento)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Parametro DRV PK</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/mL) <sup>d</sup>	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)

$C_{max}$ (ng/mL)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
$C_{tau}$ (ng/mL) <sup>d</sup>	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>Parametro COBI PK</b>			
$AUC_{tau}$ (h.ng/mL) <sup>d</sup>	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{max}$ (ng/mL)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
$C_{tau}$ (ng/mL) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>a</sup> Dati della PK intensiva alla settimana 24 ottenuti da soggetti che hanno ricevuto DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Dati della PK intensiva al giorno 10 ottenuti da soggetti che hanno ricevuto DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 per  $AUC_{tau}$  e  $C_{tau}$ .

<sup>d</sup> La concentrazione alla pre-dose (0 ore) è stata usata come surrogato della concentrazione a 24 ore ai fini della stima di  $AUC_{tau}$  and  $C_{tau}$  nello studio GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 e N=5 per GLSM di  $C_{tau}$  rispettivamente nello studio GS-US-216-0130 e nello studio GS-US-216-0128.

#### *Pazienti anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV, ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è così differente nel *range* di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (n=12, età ≥ 65) (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, per i pazienti con età superiore ai 65 anni, i dati a disposizione erano limitati.

#### *Genere*

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

#### *Compromissione renale*

I risultati derivanti da uno studio clinico sui bilanci di massa condotto con darunavir-<sup>14</sup>C con ritonavir, hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata, è escreta nelle urine come immodificata.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica della popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (CrCl fra 30 - 60 ml/min, n=20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio clinico sulla somministrazione di una dose multipla di PREZISTA/ritonavir 600/100 mg due volte al dì, è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, n=8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, n=8), erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Comunque, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di tale aumento non è nota, quindi PREZISTA deve essere utilizzato con cautela. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### *Gravidanza e postpartum*

L'esposizione a darunavir totale e ritonavir dopo assunzione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale è risultata generalmente più bassa durante la gravidanza in confronto al postpartum.



Tuttavia, considerando la frazione libera di darunavir (i.e. attivo), i parametri farmacocinetici sono risultati meno ridotti durante la gravidanza rispetto al postpartum, a causa di un aumento della frazione libera di darunavir durante la gravidanza rispetto al postpartum.

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza (n=12)</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) (n=12)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
$C_{min}$ , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

<sup>a</sup> n=11 per AUC<sub>12h</sub>

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza (n=17)</b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza (n=15)</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
$C_{min}$ , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> e  $C_{min}$  per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 28%, 26% e 26% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di darunavir totale di  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> e  $C_{min}$  erano inferiori del 18%, 16% e superiori del 2% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

In donne che hanno ricevuto darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> e  $C_{min}$  per darunavir totale erano inferiori rispettivamente del 33%, 31% e 30% se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> e  $C_{min}$  relativi a darunavir totale erano inferiori del 29%, 32% e del 50% rispettivamente, se comparati con il postpartum.

Il trattamento con darunavir/cobicistat alla dose di 800/150 mg una volta al giorno durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir. Nelle donne che hanno ricevuto darunavir/cobicistat durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> e  $C_{min}$  di darunavir totale, erano inferiori rispettivamente del 49%, 56% e 92%, se comparati con il postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori di  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> e  $C_{min}$  di darunavir totale, erano inferiori rispettivamente del 37%, 50% e 89%, se comparati con il postpartum. Anche la frazione non legata è risultata sostanzialmente ridotta, incluse riduzioni dei livelli di  $C_{min}$  di circa il 90%. La causa principale di queste basse esposizioni è una marcata riduzione dell'esposizione a cobicistat in conseguenza dell'induzione enzimatica associata alla gravidanza (vedere di seguito).

<b>Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.</b>			
<b>Farmacocinetica di darunavir totale (media ± DS)</b>	<b>Secondo trimestre di gravidanza (n = 7)</b>	<b>Terzo trimestre di gravidanza (n=6)</b>	<b>Postpartum (6-12 settimane) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

L'esposizione a cobicistat è risultata inferiore durante la gravidanza, portando potenzialmente ad un potenziamento subottimale di darunavir. Durante il secondo trimestre di gravidanza,  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 50%, 63% e 83%, se comparati con il postpartum. Durante il terzo trimestre di gravidanza,  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 27%, 49% e 83%, se comparati con il postpartum.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità negli animali sono stati effettuati esponendo gli animali fino ai livelli clinici di esposizione con il solo darunavir nei topi, nei ratti e nei cani e in associazione a ritonavir nei ratti e nei cani.

Negli studi tossicologici a dosi ripetute condotti nei topi, nei ratti e nei cani, sono stati osservati solo effetti limitati del trattamento con darunavir. Nei roditori, gli organi bersaglio identificati erano il sistema ematopoietico, il sistema di coagulazione del sangue, il fegato e la tiroide. È stata riscontrata una diminuzione variabile ma limitata dei parametri correlati ai globuli rossi, unitamente ad aumenti del tempo di tromboplastina parziale attivata.

Sono state osservate variazioni a carico di fegato (ipertrofia degli epatociti, vacuolizzazione, aumento degli enzimi epatici) e tiroide (ipertrofia follicolare). Nel ratto, l'associazione di darunavir e ritonavir ha prodotto un lieve aumento dell'effetto sui parametri eritrocitari, su fegato e tiroide e un incremento dell'incidenza di fibrosi delle isole pancreatiche (solo nei topi maschi), rispetto al trattamento con il solo darunavir. Nel cane, non sono stati identificati tossicità maggiore o organi bersaglio fino a esposizioni equivalenti all'esposizione clinica alla dose raccomandata.

In uno studio condotto nei ratti, il numero di corpi lutei e impianti sono diminuiti in presenza di tossicità materna. Altrimenti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con darunavir fino a 1.000 mg/kg/day e livelli di esposizione al di sotto ( $AUC - 0,5$  volte) di quelli riscontrati negli uomini alla dose clinicamente raccomandata. Fino agli stessi livelli di dosaggio, non è stata osservata alcuna teratogenicità con l'impiego di darunavir nei ratti e nei conigli, in caso di monosomministrazione, né nei topi quando è stato somministrato in associazione a ritonavir. I livelli di esposizione erano più bassi di quelli relativi alla dose clinica raccomandata per l'uso nell'uomo. In una valutazione dello sviluppo pre- e post-natale dei ratti, darunavir con e senza la co-somministrazione di ritonavir, ha provocato un temporaneo calo dell'aumento ponderale dei piccoli prima dello svezzamento ed è stato riscontrato un lieve ritardo nell'apertura di occhi e orecchie. Darunavir in associazione a ritonavir ha provocato una riduzione del numero di piccoli che hanno manifestato il riflesso di trasalimento al giorno 15 dell'allattamento e una ridotta sopravvivenza dei piccoli durante l'allattamento. Questi effetti possono essere secondari all'esposizione dei piccoli alla sostanza attiva attraverso il latte materno e/o la tossicità materna. Nessuna funzione post-svezzamento è stata influenzata da darunavir somministrato da solo o in associazione a ritonavir. Nei giovani ratti che hanno ricevuto darunavir fino ai giorni 23-26, è stato osservato un aumento della mortalità con convulsioni in alcuni animali. L'esposizione nel plasma, fegato e cervello è stata significativamente più alta che nei ratti adulti dopo somministrazione di dosi paragonabili in mg/kg tra i giorni 5 e 11 di età. Dopo il giorno 23 di vita, l'esposizione è risultata comparabile a quella dei ratti adulti. È probabile che tale esposizione incrementata fosse dovuta almeno parzialmente alla immaturità degli enzimi metabolizzanti il farmaco nei giovani ratti. Nessun decesso correlato al trattamento è stato osservato nei ratti giovani cui è stato somministrato il dosaggio di 1.000 mg/kg di darunavir (dose singola) al giorno di vita 26 e il dosaggio di 500 mg/kg (dose ripetuta) dal giorno 23 al giorno 50 di età, e le esposizioni ed il profilo di tossicità erano paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti.

A causa delle conoscenze insufficienti sullo sviluppo della barriera ematoencefalica e del corredo enzimatico epatico negli esseri umani, PREZISTA associato a basse dosi di ritonavir non deve essere usato in pazienti pediatriche al di sotto dei 3 anni di età.

Il potenziale cancerogeno di darunavir è stato valutato in uno studio durato fino a 104 settimane somministrando il farmaco con sondino orale a topi e ratti. Sono stati somministrati dosaggi giornalieri

di 150, 450 e 1.000 mg/kg ai topi e di 50, 150 e 500 mg/kg ai ratti. Sono stati osservati aumenti dose dipendenti dell'incidenza di adenoma e carcinoma epatocellulare sia nei maschi che nelle femmine di entrambe le specie. Sono stati osservati adenomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi. La somministrazione di darunavir non ha causato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di alcuna altra neoplasia maligna o benigna né nei topi né nei ratti. I tumori epatocellulari e tiroidei osservati nei roditori sono considerati di scarsa rilevanza negli uomini. La somministrazione ripetuta di darunavir ai ratti ha causato induzione degli enzimi microsomiali epatici ed aumento dell'eliminazione di ormone tiroideo, cosa che è predittiva nei ratti, ma non negli uomini, di neoplasia tiroidea. Alle dosi più alte testate, l'esposizione (calcolata come AUC) a darunavir era compresa tra 0,4 e 0,7 volte nei topi, 0,7 e 1 volta nei ratti, rispetto a quella osservata negli uomini alla dose terapeutica raccomandata.

Dopo 2 anni di somministrazione di darunavir con esposizione uguale o inferiore a quella umana, sono state osservate variazioni a livello renale nei topi (nefrosi) e nei ratti (nefropatia cronica progressiva).

Darunavir non si è rivelato mutageno o genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo* inclusi la mutazione inversa batterica (test di Ames), l'aberrazione cromosomica nei linfociti umani e il test del micronucleo *in vivo* nei topi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### PREZISTA 400 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Crospovidone  
Magnesio stearato

##### Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico – parzialmente idrolizzato  
Macrogol 3350  
Titanio biossido (E171)  
Talco  
Giallo tramonto FCF (E110)

#### PREZISTA 800 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Crospovidone  
Magnesio stearato  
Ipromellosa

##### Rivestimento della compressa

Polivinile alcool – parzialmente idrolizzato  
Macrogol 3350  
Titanio biossido (E171)  
Talco  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### PREZISTA 400 mg compresse rivestite con film

Flacone bianco opaco di polietilene ad alta densità (HDPE) da 160 ml contenente 60 compresse, dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino.  
Confezione da un flacone.

#### PREZISTA 800 mg compresse rivestite con film

Flacone bianco opaco di polietilene ad alta densità (HDPE) da 75 ml contenente 30 compresse, dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino.  
Confezione da un flacone o tre flaconi per scatola.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

#### PREZISTA 400 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/380/003

#### PREZISTA 800 mg compresse rivestite con film

EU/1/06/380/007 - 30 compresse rivestite con film

EU/1/06/380/008 - 90 compresse rivestite con film (3 x 30)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Febbraio 2007

Data del rinnovo più recente: 19 Settembre 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

### PREZISTA oral suspension

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

### PREZISTA tablets

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/84/CE e successivi aggiornamenti, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA SOSPENSIONE ORALE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREZISTA 100 mg/ml sospensione orale  
darunavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml di sospensione contiene 100 mg di darunavir (come etanolato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio metil paraidrossibenzoato (E219).  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione orale  
Flacone da 200 ml  
La confezione include una pipetta dosatrice da 6 ml con tacche graduate da 0,2 ml.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Agitare il flacone vigorosamente prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non refrigerare o congelare. Evitare l'esposizione a calore eccessivo.  
Conservare nella confezione originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/380/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

prezista 100 mg/ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL FLACONE PER LA SOSPENSIONE ORALE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREZISTA 100 mg/ml sospensione orale  
darunavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml di sospensione contiene 100 mg di darunavir (come etanolato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio metil paraidrossibenzoato (E219).  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione orale  
200 ml

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale  
Agitare vigorosamente prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Non refrigerare o congelare. Evitare l'esposizione a calore eccessivo.

Conservare nella confezione originale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/380/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO/ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREZISTA 75 mg compresse rivestite con film  
darunavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 75 mg di darunavir (come etanolato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

480 compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/380/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

prezista 75 mg *(si applica solo all'imballaggio esterno)*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO/ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREZISTA 150 mg compresse rivestite con film  
darunavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 150 mg di darunavir (come etanolato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

240 compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/380/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

prezista 150 mg *(si applica solo all'imballaggio esterno)*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO/ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREZISTA 400 mg compresse rivestite con film  
darunavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 400 mg di darunavir (come etanolato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche giallo tramonto FCF (E110).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/380/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

prezista 400 mg *(si applica solo all'imballaggio esterno)*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO/ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREZISTA 600 mg compresse rivestite con film  
darunavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 600 mg di darunavir (come etanolato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche giallo tramonto FCF (E110).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/380/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

prezista 600 mg *(si applica solo all'imballaggio esterno)*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO/ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREZISTA 800 mg compresse rivestite con film  
darunavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita contiene 800 mg di darunavir (come etanolato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film.  
90 compresse rivestite con film (3 flaconi ognuno contenente 30 compresse)  
I flaconi non sono distribuiti singolarmente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/380/007 - 30 compresse rivestite con film  
EU/1/06/380/008 - 90 compresse rivestite con film (3 x 30)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

prezista 800 mg *(si applica solo all'imballaggio esterno)*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### PREZISTA 100 mg/ml sospensione orale darunavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è PREZISTA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA
3. Come prendere PREZISTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PREZISTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è PREZISTA e a cosa serve**

##### **Che cos'è PREZISTA**

PREZISTA contiene il principio attivo darunavir. PREZISTA è un medicinale antiretrovirale, impiegato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della proteasi. PREZISTA agisce riducendo la quantità di HIV nell'organismo, migliorando il sistema immunitario e riducendo il rischio di sviluppo delle malattie correlate all'infezione da HIV.

##### **A che cosa serve**

PREZISTA è impiegato nel trattamento degli adulti e dei bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo di almeno 15 kg (chilogrammi) affetti da infezione da HIV (vedere **Come prendere PREZISTA**).

PREZISTA deve essere preso in associazione con una dose bassa di cobicistat o di ritonavir e ad altri medicinali anti-HIV. Il medico discuterà con lei dell'associazione di medicinali migliore per lei.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA**

##### **Non prenda PREZISTA**

- Se è **allergico** a darunavir, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a cobicistat o ritonavir.
- Se ha **gravi problemi di fegato (epatici)**. Chieda consiglio al medico, se non è sicuro della gravità della malattia al fegato. È possibile che occorra effettuare ulteriori analisi.

Informi il suo medico di **tutti** i farmaci che assume, inclusi i medicinali assunti per via orale, inalati, assunti per via iniettiva o applicati sulla cute.

##### **Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**

Se sta assumendo uno di questi medicinali, chieda al medico come passare ad un altro medicinale.



<b>Medicinale</b>	<b>Scopo del medicinale</b>
<i>Avanafil</i>	per il trattamento della disfunzione erettile
<i>Astemizolo o terfenadina</i>	per il trattamento dei sintomi allergici
<i>Triazolam e midazolam orale (assunto per bocca)</i>	utilizzato per favorire il sonno e/o ridurre l'ansia
<i>Cisapride</i>	per il trattamento di alcuni disturbi dello stomaco
<i>Colchicina (se ha problemi ai reni e/o al fegato)</i>	per il trattamento della gotta o della febbre Mediterranea familiare
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo</i>	per il trattamento di disturbi psichiatrici
<i>Alcaloidi della segale cornuta come ergotamina, diidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	per il trattamento della cefalea emicrania
<i>Amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina</i>	per il trattamento di alcuni problemi cardiaci (del cuore), ad esempio anomalie del battito cardiaco
<i>Lovastatina, simvastatina e lomitapide</i>	per abbassare i livelli di colesterolo
<i>Rifampicina</i>	per il trattamento di alcune infezioni, come la tubercolosi
Associazione di <i>lopinavir/ritonavir</i>	questo medicinale anti-HIV appartiene alla stessa classe di PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	per il trattamento dell'infezione dell'epatite C
<i>Alfuzosina</i>	per trattare l'ipertrofia prostatica
<i>Sildenafil</i>	per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare
<i>Ticagrelor</i>	per aiutare a bloccare l'aggregazione delle piastrine nel trattamento dei pazienti con una storia di attacco cardiaco
<i>Naloxegol</i>	per trattare la costipazione indotta dagli oppioidi
<i>Dapoxetina</i>	per trattare l'eiaculazione precoce
<i>Domperidone</i>	per trattare nausea e vomito

Non associare PREZISTA con prodotti contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere PREZISTA.

PREZISTA non è una cura per l'infezione da HIV.

Le persone che assumono PREZISTA possono anche sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Occorre tenersi regolarmente in contatto con il medico.

I pazienti che assumono PREZISTA possono sviluppare eruzione cutanea. Raramente l'eruzione cutanea può divenire grave o potenzialmente rischiosa per la vita. Contatti il medico ogni volta che sviluppa un'eruzione cutanea.

Nei pazienti che assumono PREZISTA e raltegravir (per l'infezione da HIV), i rash (generalmente lievi o moderati) possono verificarsi più frequentemente che in pazienti che assumono ciascun medicinale separatamente.

### **Informi il medico in merito alla sua situazione PRIMA e DURANTE il trattamento**

Si assicuri di controllare i seguenti punti e comunichi al medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha avuto **problemi di fegato** in precedenza, inclusa l'infezione da epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della sua malattia epatica prima di decidere se somministrarle PREZISTA.
- Informi il medico se ha il **diabete**. PREZISTA può aumentare i livelli di zuccheri nel sangue.

- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (ad esempio ingrossamento dei linfonodi e febbre). In alcuni pazienti con stadio avanzato dell'infezione da HIV e una storia di infezione opportunistica, possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che consente all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza dare sintomi evidenti.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se ha l'**emofilia**. PREZISTA può aumentare il rischio di emorragie.
- Informi il medico se è **allergico ai sulfamidici** (utilizzati per trattare alcune infezioni).
- Informi il medico se nota qualche **problema di tipo muscoloscheletrico**. Alcuni pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato afflusso di sangue all'osso). Alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia possono essere la durata dell'uso degli antiretrovirali in associazione, l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunodepressione, un alto indice di massa corporea. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, dolori e fitte (specialmente all'anca, al ginocchio e alle spalle) e difficoltà dei movimenti. Se nota qualcuno di questi sintomi informi immediatamente il medico.

### Anziani

PREZISTA è stato somministrato ad un limitato numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Se appartiene a questo gruppo di età, consulti il medico, prima di assumere PREZISTA.

### Bambini

PREZISTA non è indicato per l'uso nei bambini sotto i 3 anni di età o che pesano meno di 15 kg (chilogrammi).

### Altri medicinali e PREZISTA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Esistono dei medicinali che **non devono essere associati** a PREZISTA. Sono stati elencati in precedenza sotto il titolo "**Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**".

Nella maggior parte dei casi, PREZISTA può essere associato a medicinali anti-HIV che appartengono a un'altra classe [ad esempio gli NRTI (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), gli NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), gli antagonisti CCR5 e gli FI (inibitori della fusione)]. PREZISTA in associazione con cobicistat o con ritonavir non è stato studiato con tutti gli PI (inibitori della proteasi) e non deve essere utilizzato con gli altri PI dell'HIV. In alcuni casi può essere necessario modificare la dose di altri medicinali. Quindi informi sempre il medico se sta assumendo altri medicinali anti-HIV e segua attentamente le istruzioni del medico su quali medicinali può assumere.

Gli effetti di PREZISTA possono essere ridotti se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Informi il medico se prende:

- *Fenobarbitale, fenitoina* (per prevenire attacchi epilettici)
- *Desametasone* (un corticosteroide)
- *Efavirenz* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicinali per trattare alcune infezioni come la tubercolosi)
- *Saquinavir* (per trattare l'infezione da HIV).

Gli effetti di altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di PREZISTA e il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue. Informi il medico se assume:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramide, carvedilolo, felodipina, flecainide, lidocaina, metoprololo, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenone, timololo, verapamil* (per malattie del cuore), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.
- *Apixaban, dabigatran etexilato, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (per ridurre la coagulazione del sangue), perché sia l'effetto terapeutico che gli effetti indesiderati possono essere alterati.
- Contraccettivi ormonali a base di estrogeni o terapia ormonale sostitutiva. PREZISTA può ridurre la loro efficacia. Quando la terapia ormonale è usata a scopo contraccettivo, si raccomanda l'utilizzo di altri metodi anticoncezionali diversi dalla terapia ormonale.
- *Etinilestradiolo/drospirenone*. PREZISTA può aumentare il rischio di un incremento dei livelli di potassio dovuto al drospirenone.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (per abbassare i livelli di colesterolo). È possibile che aumenti il rischio di danno muscolare. Il medico valuterà quale medicinale per ridurre il livello di colesterolo è il più indicato per lei.
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (per ridurre l'attività del sistema immunitario), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.
- *Corticosteroidi compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, patologie infiammatorie cutanee, oculari, articolari e muscolari e altri tipi di patologie infiammatorie. Questi medicinali sono generalmente assunti per via orale, inalatoria, iniettiva o applicati sulla cute. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico degli effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
- *Buprenorfina/naloxone* (per trattare la dipendenza da oppioidi).
- *Salmeterolo* (per il trattamento dell'asma).
- *Artemetere/lumefantrina* (una associazione di medicinali per il trattamento della malaria).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (per trattare il cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per il trattamento di un disturbo del cuore o dei polmoni chiamato ipertensione arteriosa polmonare)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (per trattare l'infezione dell'epatite C).
- *Fentanil, ossicodone, tramadolo* (per il trattamento del dolore)
- *Fesoterodina, solifenacina* (per trattare disturbi urologici).

Il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue e il dosaggio di altri medicinali potrebbe essere modificato perché l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati di questi medicinali o di PREZISTA possono essere influenzati se associati. Informi il medico se assume:

- *Dabigatran etexilato, edoxaban, warfarin* (per ridurre la coagulazione del sangue)
- *Alfentanil* (forte antidolorifico iniettabile a breve durata d'azione che è usato per gli interventi chirurgici)
- *Digossina* (per il trattamento di alcuni disturbi del cuore)
- *Claritromicina* (antibiotico)
- *Itraconazolo, isavuconazolo, fluconazolo, posaconazolo, clotrimazolo* (per trattare le infezioni da funghi). Voriconazolo può essere assunto solo dopo valutazione da parte del medico
- *Rifabutina* (contro le infezioni batteriche)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (per la disfunzione erettile o per la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone* (per il trattamento della depressione e dell'ansia)
- *Maraviroc* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Metadone* (per trattare la dipendenza da oppiacei)
- *Carbamazepina, clonazepam* (per prevenire crisi epilettiche o per trattare alcuni tipi di dolore neuropatico)

- *Colchicina* (per trattare la gotta o la febbre Mediterranea familiare)
- *Bosentan* (per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usato sotto forma di iniezione, zolpidem* (sedativi)
- *Perfenazina, risperidone, tioridazina* (per trattare condizioni psichiatriche)
- *Metformina* (per trattare il diabete di tipo 2).

Questo **non** è un elenco completo dei medicinali. Informi il medico su **tutti** i medicinali che sta assumendo.

### **PREZISTA con cibi e bevande**

Vedere paragrafo 3 “Come prendere PREZISTA”.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con ritonavir, a meno che non ricevano specifiche istruzioni dal medico. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con cobicistat.

Data la possibilità di effetti indesiderati nei lattanti, le donne non devono allattare se stanno ricevendo PREZISTA.

L'allattamento è sconsigliato nelle donne con infezione da HIV in quanto l'infezione può essere trasmessa al bambino nel latte materno. Se sta allattando, o pensa di allattare, ne parli con il medico il prima possibile.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non usi macchinari né guidi se avverte capogiri dopo l'assunzione di PREZISTA.

**PREZISTA sospensione orale contiene sodio metil paraidrossibenzoato.** Questo ingrediente può causare reazioni allergiche (a volte in ritardo).

### **PREZISTA contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml, cioè è essenzialmente “senza sodio”

## **3. Come prendere PREZISTA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Anche se si sente meglio, non interrompa l'assunzione di PREZISTA e cobicistat o ritonavir senza parlarne con il medico.

Dopo l'inizio della terapia, non si deve modificare la dose, la forma di dosaggio o sospendere la terapia senza le istruzioni del medico.

### **Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo pari ad almeno 15 chilogrammi che non hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

Il medico calcolerà di volta in volta la giusta dose giornaliera sulla base del peso corporeo e dell'età del bambino (vedere tabella seguente). Questa dose non deve eccedere la dose raccomandata per gli adulti, che è di 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 150 milligrammi di cobicistat o a 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno.

Il medico la informerà su quanta sospensione orale di PREZISTA e quanto ritonavir cobicistat (compresse) o ritonavir (capsule, compresse o soluzione) deve prendere il bambino.

<b>Peso</b>	<b>Una dose di PREZISTA è</b>	<b>Una dose di ritonavir<sup>a</sup> è</b>	<b>Una dose di cobicistat è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	600 milligrammi (6 millilitri)	100 milligrammi (1,2 millilitri)	Non assumere
tra 30 e 40 chilogrammi	675 milligrammi (6,8 millilitri)	100 milligrammi (1,2 millilitri)	Non assumere
più di 40 chilogrammi	800 milligrammi (8 millilitri)	100 milligrammi (1,2 millilitri)	150 milligrammi <sup>b</sup>

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 milligrammi per millilitro

<sup>b</sup> il bambino deve avere almeno 12 anni

Il bambino deve assumere PREZISTA ogni giorno e sempre in associazione a 150 milligrammi di cobicistat o a 100 milligrammi di ritonavir e con cibo. PREZISTA può non agire adeguatamente senza cobicistat o ritonavir e cibo. Il bambino deve consumare un pasto o uno spuntino entro 30 minuti prima di prendere PREZISTA e cobicistat o ritonavir. Non è importante il tipo di cibo.

Il medico del bambino determinerà se deve assumere PREZISTA con cobicistat o con ritonavir.

**Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo pari ad almeno 15 kg (chilogrammi) che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

Il medico calcolerà la dose adatta basandosi sul peso e sull'età del bambino (vedere la tabella sottostante). Il medico stabilirà se è appropriata per il bambino la dose di una volta al giorno o quella di due volte al giorno. Tale dose non deve superare quella raccomandata per gli adulti, che corrisponde a 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno o 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 150 milligrammi di cobicistat o a 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno.

Il medico la informerà su quanta sospensione orale di PREZISTA e quanto cobicistat (compresse) o ritonavir (capsule, compresse o soluzione) deve prendere il bambino.

**Dose due volte al giorno**

<b>Peso corporeo (chilogrammi, Kg)</b>	<b>Una dose di PREZISTA (millilitri, ml)</b>	<b>Una dose di ritonavir<sup>a</sup> (millilitri, ml)</b>
tra 15 e 30 Kg	380 milligrammi (3,8 ml)	50 milligrammi (0,6 ml)
tra 30 e 40 Kg	460 milligrammi (4,6 ml)	60 milligrammi (0,8 ml)
più di 40 Kg	600 milligrammi (6 ml)	100 milligrammi (1,2 ml)

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml

**Dose una volta al giorno**

<b>Peso</b>	<b>Una dose di PREZISTA è</b>	<b>Una dose di ritonavir<sup>a</sup> è</b>	<b>Una dose di cobicistat è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	600 milligrammi (6 millilitri)	100 milligrammi (1,2 millilitri)	Non assumere
tra 30 e 40 chilogrammi	675 milligrammi (6,8 millilitri)	100 milligrammi (1,2 millilitri)	Non assumere
più di 40 chilogrammi	800 milligrammi (8 millilitri)	100 milligrammi (1,2 millilitri)	150 milligrammi <sup>b</sup>

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 milligrammi per millilitro

<sup>b</sup> il bambino deve avere almeno 12 anni

**Istruzioni per bambini**

- Il bambino deve sempre assumere PREZISTA insieme a cobicistat o ritonavir. PREZISTA non può agire efficacemente senza cobicistat o ritonavir.
- Il bambino deve assumere le dosi appropriate di PREZISTA e ritonavir due volte al giorno o una volta al giorno oppure PREZISTA e cobicistat una volta al giorno. Se PREZISTA viene prescritto due volte al giorno, il bambino deve prendere una dose al mattino ed una dose alla sera. Il medico del bambino determinerà la dose appropriata per il bambino.

- Il bambino deve assumere PREZISTA con il cibo. PREZISTA non può agire efficacemente senza cibo. Il tipo di cibo non ha alcuna importanza.

### **Dose per gli adulti che non hanno mai assunto medicinali antiretrovirali (lo stabilirà il medico)**

La dose normale di PREZISTA è 800 milligrammi una volta al giorno.

Deve assumere PREZISTA ogni giorno e sempre insieme a 150 milligrammi di cobicistat o 100 milligrammi di ritonavir e con il cibo. PREZISTA non può funzionare al meglio senza cobicistat o ritonavir e senza cibo. Deve fare un pasto o uno spuntino nei 30 minuti precedenti l'assunzione di PREZISTA e cobicistat o ritonavir. Il tipo di cibo è indifferente. Anche se si sente meglio, non smetta di assumere PREZISTA e cobicistat o ritonavir prima di aver parlato con il medico.

### **Dose per gli adulti che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (lo stabilirà il medico)**

Le dosi sono:

- 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir, due volte al giorno  
Oppure
- 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 150 milligrammi di cobicistat o 100 milligrammi di ritonavir, una volta al giorno.

Discuta con il medico qual è la dose più corretta.

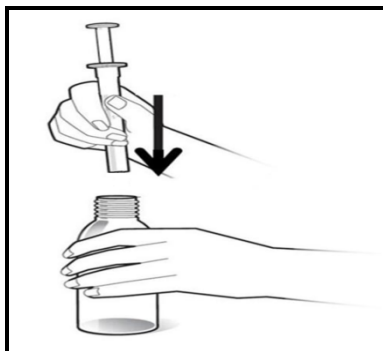
### **Istruzioni per gli adulti**

- Assuma PREZISTA sempre con cobicistat o ritonavir. PREZISTA non agisce adeguatamente senza cobicistat o ritonavir.
- Assuma PREZISTA con il cibo. PREZISTA non agisce adeguatamente senza cibo. Il tipo di cibo assunto non è importante.

### **Istruzioni per l'uso**

Usare la pipetta dosatrice fornita con la confezione per misurare accuratamente la dose:

1. Agitare bene il flacone prima di ogni utilizzo.
2. Aprire il flacone di PREZISTA sospensione orale spingendo verso il basso il tappo e ruotando in senso antiorario.
3. Inserire la pipetta dosatrice fino al fondo del flacone.



4. Tirare in su lo stantuffo fino alla tacca che contrassegna la dose (ml) prescritta dal medico.
5. Prendere la dose di PREZISTA. Posizionare in bocca la punta della pipetta dosatrice per la somministrazione orale. Premere lo stantuffo della pipetta in direzione della bocca ed intanto deglutire.
6. Chiudere il flacone con il tappo dopo l'uso e conservare PREZISTA sospensione orale come descritto nel paragrafo 5 seguente.
7. Rimuovere lo stantuffo dal corpo della pipetta, sciacquare con acqua e lasciare asciugare all'aria dopo ogni uso.
8. Dopo l'asciugatura all'aria ricomporre la pipetta e conservare con il flacone di PREZISTA.

Non usare la pipetta dosatrice con altri medicinali.

### **Se prende più PREZISTA di quanto deve**

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Se dimentica di prendere PREZISTA**

Se prende PREZISTA due volte al giorno e se si accorge di aver dimenticato la dose **entro 6 ore**, deve prendere la sospensione orale immediatamente. Prenda sempre la sospensione orale insieme a ritonavir e al cibo. Se se ne accorge **dopo 6 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come di consueto. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se prende PREZISTA una volta al giorno e se si accorge di aver dimenticato la dose **entro 12 ore**, deve prendere la sospensione orale immediatamente. Prenda sempre la sospensione orale insieme a cobicistat o ritonavir e al cibo. Se se ne accorge **dopo 12 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### **In caso di vomito dopo aver preso PREZISTA e cobicistat o ritonavir**

In caso di vomito **entro 4 ore** dall'assunzione del medicinale, deve prendere un'altra dose di PREZISTA e cobicistat o ritonavir con il cibo il prima possibile. Se il vomito si manifesta **più di 4 ore** dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che prenda un'altra dose di PREZISTA e cobicistat o ritonavir fino all'orario abitualmente previsto per la dose successiva.

Contatti il medico **in caso di dubbi** su cosa fare se dimentica una dose oppure vomita.

### **Non interrompa il trattamento con PREZISTA senza rivolgersi prima al medico**

I medicinali anti-HIV possono farla sentire meglio. Non smetta di prendere PREZISTA, anche se si sente meglio. Si rivolga prima al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Informi il medico se sviluppa uno dei seguenti effetti indesiderati**

Sono stati segnalati problemi al fegato che occasionalmente possono essere gravi. Il medico dovrà effettuare degli esami del sangue prima di iniziare PREZISTA. Se ha l'epatite B o C cronica, il medico deve controllare con più frequenza i suoi esami del sangue perché si ha una maggiore probabilità di sviluppare problemi al fegato. Parli con il medico circa i segni e sintomi di problemi al fegato. Questi possono includere ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urine scure (colore del tè), feci chiare (movimenti intestinali), nausea, vomito, perdita di appetito, o dolore, indolenzimento o dolore e disagio sul lato destro sotto le costole.

Eruzioni cutanee (più frequente quando usato in associazione con raltegravir), prurito. Queste eruzioni sono di solito di grado leggero - moderato. Un'eruzione cutanea può essere anche il sintomo di una situazione più grave e rara. È importante che consulti il medico in caso sviluppi un'eruzione cutanea. Il medico le consiglierà come trattare i sintomi o se PREZISTA debba essere sospeso.

Altri effetti indesiderati gravi erano diabete (comune) e infiammazione del pancreas (non comune).

Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 paziente su 10)

- diarrea

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 paziente su 10)

- vomito, nausea, dolore o distensione addominale, dispepsia (difficoltà digestive), gas intestinali
- mal di testa, stanchezza, capogiri, sonnolenza, intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi, perdita di forza, difficoltà nell'addormentarsi

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 paziente su 100)

- dolore toracico, variazioni nell'elettrocardiogramma, battiti cardiaci rapidi
- sensibilità cutanea diminuita o anormale, sensazione di formicolio, disturbi dell'attenzione, perdita di memoria, difficoltà di equilibrio
- difficoltà di respiro, tosse, sangue dal naso, irritazione della gola
- infiammazione dello stomaco o bocca, bruciori di stomaco, conati di vomito, secchezza della bocca, malessere addominale, stipsi, eruttazione
- insufficienza renale, calcoli renali, difficoltà ad urinare, minzione frequente o eccessiva, a volte notturna
- orticaria, forte gonfiore della pelle e di altri tessuti (specialmente labbra e occhi), eczema, sudorazione eccessiva, sudorazione notturna, perdita di capelli, acne, pelle desquamata, pigmentazione delle unghie
- dolori muscolari, crampi muscolari o debolezza, dolori alle estremità, osteoporosi
- rallentamento della funzionalità tiroidea. Questo può essere dimostrato tramite esame del sangue.
- pressione del sangue alta, vampate
- occhi arrossati o secchi
- febbre, gonfiori delle gambe per accumulo di liquidi, malessere, brividi, sensazioni anomale, irritabilità, dolore
- sintomi di infezione, herpes simplex
- disfunzione erettile (problemi di erezione), ingrossamento del seno
- disturbi del sonno, sonnolenza, depressione, ansia, sogni alterati, diminuzione del desiderio sessuale

Effetti indesiderati rari (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- una reazione chiamata DRESS [eruzione cutanea grave che può essere accompagnata da febbre, stanchezza, gonfiore del viso o dei linfonodi, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi del sangue), effetti sul fegato, reni o polmoni]
- infarto cardiaco, battito cardiaco lento, palpitazioni
- disturbi della vista
- brividi, sensazione di malessere
- una sensazione di confusione o disorientamento, umore alterato, irrequietezza
- svenimento, crisi epilettiche, cambiamento o perdita del gusto
- afte della bocca, perdita di sangue con il vomito, infiammazione delle labbra, labbra secche, lingua patinata
- naso che cola
- lesioni della pelle, pelle secca
- rigidità dei muscoli o delle articolazioni, dolore articolare con o senza infiammazione
- cambiamenti di alcuni valori delle cellule del sangue o chimici. Questi possono essere visualizzati negli esami del sangue e/o dell'urine. Il medico le spiegherà questi risultati. Esempi sono: aumento di alcuni globuli bianchi del sangue
- deposito di cristalli di darunavir nel rene con conseguente patologia renale.

Alcuni effetti indesiderati sono tipici dei medicinali anti-HIV della stessa famiglia di PREZISTA.

Sono i seguenti:

- dolore muscolare, fragilità o debolezza. In casi rari questi disturbi muscolari sono stati gravi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.



## 5. Come conservare PREZISTA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare al di sopra dei 30°C.

Non refrigerare o congelare. Evitare l'esposizione a calore eccessivo.

Conservare nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene PREZISTA

- Il principio attivo è darunavir. Ogni millilitro contiene 100 milligrammi di darunavir (come etanolato).
- Gli altri componenti sono idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina e carmellosa sodica, acido citrico monoidrato, sucralosio, aroma alla fragola, aroma per mascherare il sapore, sodio metil praidrossibenzoato (E219), acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH), acqua purificata.

### Descrizione dell'aspetto di PREZISTA e contenuto della confezione

Sospensione orale di colore da bianco a bianco opaco. Fornito in un flacone di vetro ambrato da 200 ml con chiusura in polipropilene a prova di bambino e con una pipetta dosatrice graduata per la somministrazione orale da 6 ml con tacche da 0,2 ml in LDPE. Il collo del flacone presenta un inserto in polietilene a bassa densità (LDPE) che ospita la pipetta dosatrice. Non usare la pipetta dosatrice per la somministrazione orale con altri medicinali.

PREZISTA è anche disponibile in compresse rivestite con film da 75 milligrammi, 150 milligrammi, 400 milligrammi, 600 milligrammi e 800 milligrammi.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgio

### Produttore

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +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

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**  
Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### PREZISTA 75 mg compresse rivestite con film darunavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è PREZISTA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA
3. Come prendere PREZISTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PREZISTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è PREZISTA e a cosa serve**

##### **Che cos'è PREZISTA**

PREZISTA contiene il principio attivo darunavir. PREZISTA è un medicinale antiretrovirale, impiegato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della proteasi. PREZISTA agisce riducendo la quantità di HIV nell'organismo, migliorando il sistema immunitario e riducendo il rischio di sviluppo delle malattie correlate all'infezione da HIV.

##### **A che cosa serve**

PREZISTA è impiegato nel trattamento degli adulti e dei bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo di almeno 15 kg (chilogrammi) affetti da infezione da HIV che hanno già utilizzato altri medicinali antiretrovirali.

PREZISTA deve essere preso in associazione a una dose bassa di ritonavir e ad altri medicinali anti-HIV. Il medico discuterà con lei dell'associazione di medicinali migliore per lei.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA**

##### **Non prenda PREZISTA**

- Se è **allergico** a darunavir, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a ritonavir.
- Se ha **gravi problemi di fegato (epatici)**. Chieda consiglio al medico, se non è sicuro della gravità della malattia al fegato. È possibile che occorra effettuare ulteriori analisi.

Informi il suo medico di **tutti** i farmaci che assume, inclusi i medicinali assunti per via orale, inalati, assunti per via iniettiva o applicati sulla cute.

##### **Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**

Se sta assumendo uno di questi medicinali, chieda al medico come passare ad un altro medicinale.

<b>Medicinale</b>	<b>Scopo del medicinale</b>
<i>Avanafil</i>	per il trattamento della disfunzione erettile
<i>Astemizolo o terfenadina</i>	per il trattamento dei sintomi allergici
<i>Triazolam e midazolam orale (assunto per bocca)</i>	utilizzato per favorire il sonno e/o ridurre l'ansia
<i>Cisapride</i>	per il trattamento di alcuni disturbi dello stomaco
<i>Colchicina (se ha problemi ai reni e/o al fegato)</i>	per il trattamento della gotta o della febbre Mediterranea familiare
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo</i>	per il trattamento di disturbi psichiatrici
<i>Alcaloidi della segale cornuta come ergotamina, diidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	per il trattamento dell'emicrania
<i>Amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina</i>	per il trattamento di alcuni problemi cardiaci (del cuore), ad esempio anomalie del battito cardiaco
<i>Lovastatina, simvastatina e lomitapide</i>	per abbassare i livelli di colesterolo
<i>Rifampicina</i>	per il trattamento di alcune infezioni, come la tubercolosi
Associazione di <i>lopinavir/ritonavir</i>	questo medicinale anti-HIV appartiene alla stessa classe di PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	per il trattamento dell'infezione dell'epatite C
<i>Alfuzosina</i>	per trattare l'ipertrofia prostatica
<i>Sildenafil</i>	per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare
<i>Ticagrelor</i>	per aiutare a bloccare l'aggregazione delle piastrine nel trattamento dei pazienti con una storia di attacco cardiaco
<i>Naloxegol</i>	per trattare la costipazione indotta dagli oppioidi
<i>Dapoxetina</i>	per trattare l'eiaculazione precoce
<i>Domperidone</i>	per trattare nausea e vomito

Non associare PREZISTA con prodotti contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere PREZISTA.

PREZISTA non è una cura per l'infezione da HIV.

Le persone che assumono PREZISTA possono anche sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Occorre tenersi regolarmente in contatto con il medico.

I pazienti che assumono PREZISTA possono sviluppare eruzione cutanea. Raramente l'eruzione cutanea può divenire grave o potenzialmente rischiosa per la vita. Contatti il medico ogni volta che sviluppa un'eruzione cutanea.

Nei pazienti che assumono PREZISTA e raltegravir (per l'infezione da HIV), i rash (generalmente lievi o moderati) possono verificarsi più frequentemente che in pazienti che assumono ciascun medicinale separatamente.

### **Informi il medico in merito alla sua situazione PRIMA e DURANTE il trattamento**

Si assicuri di controllare i seguenti punti e comunichi al medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha avuto **problemi di fegato** in precedenza, inclusa l'infezione da epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della sua malattia epatica prima di decidere se somministrarle PREZISTA.
- Informi il medico se ha il **diabete**. PREZISTA può aumentare i livelli di zuccheri nel sangue.

- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (ad esempio ingrossamento dei linfonodi e febbre). In alcuni pazienti con stadio avanzato dell'infezione da HIV e una storia di infezione opportunistica, possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che consente all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza dare sintomi evidenti.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se ha l'**emofilia**. PREZISTA può aumentare il rischio di emorragie.
- Informi il medico se è **allergico ai sulfamidici** (utilizzati per trattare alcune infezioni).
- Informi il medico se nota qualche **problema di tipo muscoloscheletrico**. Alcuni pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato afflusso di sangue all'osso). Alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia possono essere la durata dell'uso degli antiretrovirali in associazione, l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunodepressione, un alto indice di massa corporea. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, dolori e fitte (specialmente all'anca, al ginocchio e alle spalle) e difficoltà dei movimenti. Se nota qualcuno di questi sintomi informi immediatamente il medico.

### Anziani

PREZISTA è stato somministrato ad un limitato numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Se appartiene a questo gruppo di età, consulti il medico, prima di assumere PREZISTA.

### Bambini

PREZISTA non è indicato per l'uso nei bambini sotto i 3 anni di età o che pesano meno di 15 kg (chilogrammi).

### Altri medicinali e PREZISTA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Esistono dei medicinali che **non devono essere associati** a PREZISTA. Sono stati elencati in precedenza sotto il titolo "**Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**".

Nella maggior parte dei casi, PREZISTA può essere associato a medicinali anti-HIV che appartengono a un'altra classe [ad esempio gli NRTI (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), gli NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), gli antagonisti CCR5 e gli FI (inibitori della fusione)]. PREZISTA in associazione con ritonavir non è stato studiato con tutti gli PI (inibitori della proteasi) e non deve essere utilizzato con gli altri PI dell'HIV. In alcuni casi può essere necessario modificare la dose di altri medicinali. Quindi informi sempre il medico se sta assumendo altri medicinali anti-HIV e segua attentamente le istruzioni del medico su quali medicinali può assumere.

Gli effetti di PREZISTA possono essere ridotti se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Informi il medico se prende:

- *Fenobarbitale, fenitoina* (per prevenire attacchi epilettici)
- *Desametasone* (un corticosteroide)
- *Efavirenz* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicinali per trattare alcune infezioni come la tubercolosi)
- *Saquinavir* (per trattare l'infezione da HIV).

Gli effetti di altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di PREZISTA e il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue. Informi il medico se assume:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramide, carvedilolo, felodipina, flecainide, lidocaina metoprololo, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenone, timololo, verapamil* (per malattie del cuore), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere alterati.
- *Apixaban, dabigatran etexilato, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (per ridurre la coagulazione del sangue), perché sia l'effetto terapeutico che gli effetti indesiderati possono essere alterati.
- Contraccettivi ormonali a base di estrogeni o terapia ormonale sostitutiva. PREZISTA può ridurre la loro efficacia. Quando la terapia ormonale è usata a scopo contraccettivo, si raccomanda l'utilizzo di altri metodi anticoncezionali diversi dalla terapia ormonale.
- *Etinilestradiolo/drospirenone*. PREZISTA può aumentare il rischio di un incremento dei livelli di potassio dovuto al drospirenone.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (per abbassare i livelli di colesterolo). È possibile che aumenti il rischio di danno muscolare. Il medico valuterà quale medicinale per ridurre il livello di colesterolo è il più indicato per lei.
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (per ridurre l'attività del sistema immunitario), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.
- *Corticosteroidi compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, patologie infiammatorie cutanee, oculari, articolari e muscolari e altri tipi di patologie infiammatorie. Questi medicinali sono generalmente assunti per via orale, inalatoria, iniettiva o applicati sulla cute. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico degli effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
- *Buprenorfina/naloxone* (per trattare la dipendenza da oppioidi).
- *Salmeterolo* (per il trattamento dell'asma).
- *Artemetere/lumefantrina* (una associazione di medicinali per il trattamento della malaria).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (per trattare il cancro).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per il trattamento di un disturbo del cuore o dei polmoni chiamato ipertensione arteriosa polmonare).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (per trattare l'infezione dell'epatite C).
- *Fentanil, ossicodone, tramadolo* (per il trattamento del dolore).
- *Fesoterodina, solifenacina* (per trattare disturbi urologici).

Il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue e il dosaggio di altri medicinali potrebbe essere modificato perché l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati di questi medicinali o di PREZISTA possono essere influenzati se associati. Informi il medico se assume:

- *Dabigatran etexilato, edoxaban, warfarin* (per ridurre la coagulazione del sangue)
- *Alfentanil* (forte antidolorifico iniettabile a breve durata d'azione che è usato per gli interventi chirurgici).
- *Digossina* (per il trattamento di alcuni disturbi del cuore)
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Itraconazolo, isavuconazolo, fluconazolo, posaconazolo, clotrimazolo* (per trattare le infezioni da funghi). Voriconazolo può essere assunto solo dopo valutazione da parte del medico
- *Rifabutina* (contro le infezioni batteriche)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (per la disfunzione erettile o per la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone* (per il trattamento della depressione e dell'ansia)
- *Maraviroc* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Metadone* (per trattare la dipendenza da oppiacei).
- *Carbamazepina, clonazepam* (per prevenire crisi epilettiche o per trattare alcuni tipi di dolore neuropatico)
- *Colchicina* (per trattare la gotta o la febbre Mediterranea familiare)

- *Bosentan* (per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usato sotto forma di iniezione, zolpidem* (sedativi).
- *Perfenazina, risperidone, tioridazina* (per trattare condizioni psichiatriche).

Questo **non** è un elenco completo dei medicinali. Informi il medico su **tutti** i medicinali che sta assumendo.

### **PREZISTA con cibi e bevande**

Vedere paragrafo 3 “Come prendere PREZISTA”.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con ritonavir, a meno che non ricevano specifiche istruzioni dal medico. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con cobicistat.

Data la possibilità di effetti indesiderati nei lattanti, le donne non devono allattare se stanno ricevendo PREZISTA.

L'allattamento è sconsigliato nelle donne con infezione da HIV in quanto l'infezione può essere trasmessa al bambino nel latte materno. Se sta allattando, o pensa di allattare, ne parli con il medico il prima possibile.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non usi macchinari né guidi se avverte capogiri dopo l'assunzione di PREZISTA.

### **PREZISTA contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

## **3. Come prendere PREZISTA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Anche se si sente meglio, non interrompa l'assunzione di PREZISTA e ritonavir senza parlarne con il medico.

Dopo l'inizio della terapia, non si deve modificare la dose, la forma di dosaggio o sospendere la terapia senza le istruzioni del medico.

### **Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo pari ad almeno 15 chilogrammi che non hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

Il medico calcolerà di volta in volta la giusta dose giornaliera sulla base del peso corporeo del bambino (vedere tabella seguente). Questa dose non deve eccedere la dose raccomandata per gli adulti, che è di 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno. Il medico la informerà su quante compresse di PREZISTA e quanto ritonavir (capsule, compresse o soluzione) deve prendere il bambino.

<b>Peso</b>	<b>Una dose di PREZISTA è</b>	<b>Una dose di ritonavir<sup>a</sup> è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
tra 30 e 40 chilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
più di 40 chilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 milligrammi per millilitro



**Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo pari ad almeno 15 kg (chilogrammi) che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

Il medico calcolerà la dose adatta basandosi sul peso del bambino (vedere la tabella sottostante). Il medico stabilirà se è appropriata per il bambino la dose di una volta al giorno o quella di due volte al giorno. Tale dose non deve superare quella raccomandata per gli adulti, che corrisponde a 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno o 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno.

Il medico la informerà su quante compresse di PREZISTA e quanto ritonavir (capsule, compresse o soluzione) deve prendere il bambino. Le compresse sono disponibili in altri dosaggi ed il medico può prescrivere un'associazione di compresse per raggiungere lo schema di dosaggio appropriato. È anche disponibile PREZISTA sospensione orale. Il medico deciderà se PREZISTA compresse o sospensione orale è adatto al bambino.

**Dose due volte al giorno**

<b>Peso corporeo</b>	<b>Una dose è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	375 milligrammi PREZISTA + 50 milligrammi ritonavir due volte al giorno
tra 30 e 40 chilogrammi	450 milligrammi PREZISTA + 60 milligrammi ritonavir due volte al giorno
maggiore di 40 chilogrammi*	600 milligrammi PREZISTA + 100 milligrammi ritonavir due volte al giorno

\* Per i bambini di età pari o superiore ai 12 anni e peso corporeo di almeno 40 chilogrammi, il medico del bambino determinerà se può essere usato PREZISTA 800 milligrammi una volta al giorno. Questo non può essere somministrato con queste compresse da 75 mg. Sono disponibili altri dosaggi di PREZISTA.

**Dose una volta al giorno**

<b>Peso</b>	<b>Una dose di PREZISTA è</b>	<b>Una dose di ritonavir<sup>a</sup> è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
tra 30 e 40 chilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
più di 40 chilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 milligrammi per millilitro

**Istruzioni per bambini**

- Il bambino deve sempre assumere PREZISTA insieme a ritonavir. PREZISTA non può agire efficacemente senza ritonavir.
- Il bambino deve assumere le dosi appropriate di PREZISTA e ritonavir due volte al giorno o una volta al giorno. Se PREZISTA è prescritto due volte al giorno il bambino deve prendere una dose al mattino ed una dose alla sera. Il medico determinerà quale regime è più appropriato per il bambino.
- Il bambino deve assumere PREZISTA con il cibo. PREZISTA non può agire efficacemente senza cibo. Il tipo di cibo non ha alcuna importanza.
- Il bambino deve ingoiare le compresse con una bevanda come acqua o latte.

**Dose per gli adulti che non hanno mai assunto medicinali antiretrovirali (lo stabilirà il medico)**

Possono essere necessari dosaggi diversi di PREZISTA che non possono essere somministrati con queste compresse da 75 mg. Sono disponibili altre formulazioni di PREZISTA.

**Dose per gli adulti che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (lo stabilirà il medico)**

Le dosi sono:

- 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir, due volte al giorno  
Oppure
- 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 100 milligrammi di ritonavir, una volta al giorno. Le compresse da 400 milligrammi e da 800 milligrammi di PREZISTA devono essere usate solo per costruire il regime da 800 milligrammi una volta al giorno.

Discuta con il medico qual è la dose più corretta.

### **Istruzioni per gli adulti**

- Assuma PREZISTA sempre con ritonavir. PREZISTA non agisce adeguatamente senza ritonavir.
- Al mattino assuma 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir.
- Alla sera assuma 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir.
- Assuma PREZISTA con il cibo. PREZISTA non agisce adeguatamente senza cibo. Il tipo di cibo assunto non è importante.
- Ingoi le compresse con una bevanda come acqua o latte.
- PREZISTA 75 milligrammi, 150 milligrammi compresse e 100 milligrammi per millilitro sospensione orale sono state sviluppate per l'uso nei bambini, ma possono essere usate in alcuni casi anche negli adulti.

### **Rimozione del tappo a prova di bambino**



Il flacone di plastica viene fornito con un tappo a prova di bambino e deve essere aperto come segue:

- Spingere il tappo di plastica verso il basso e ruotarlo in senso antiorario.
- Rimuovere il tappo svitato.

### **Se prende più PREZISTA di quanto deve**

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Se dimentica di prendere PREZISTA**

Se se ne accorge **entro 6 ore**, deve prendere le compresse immediatamente. Prenda sempre le compresse insieme a ritonavir e al cibo. Se se ne accorge **dopo 6 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### **In caso di vomito dopo aver preso PREZISTA e ritonavir**

In caso di vomito **entro 4 ore** dall'assunzione del medicinale, deve prendere un'altra dose di PREZISTA e ritonavir con il cibo il prima possibile. Se il vomito si manifesta **più di 4 ore** dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che prenda un'altra dose di PREZISTA e ritonavir fino all'orario abitualmente previsto per la dose successiva.

Contatti il medico **in caso di dubbi** su cosa fare se dimentica una dose oppure vomita.

### **Non interrompa il trattamento con PREZISTA senza rivolgersi prima al medico**

I medicinali anti-HIV possono farla sentire meglio. Non smetta di prendere PREZISTA, anche se si sente meglio. Si rivolga prima al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Informi il medico se sviluppa uno dei seguenti effetti indesiderati**

Sono stati segnalati problemi al fegato che occasionalmente possono essere gravi. Il medico dovrà effettuare degli esami del sangue prima di iniziare PREZISTA. Se ha l'epatite B o C cronica, il medico deve controllare con più frequenza i suoi esami del sangue perché si ha una maggiore probabilità di sviluppare problemi al fegato. Parli con il medico circa i segni e sintomi di problemi al fegato. Questi possono includere ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urine scure (colore del tè), feci chiare (movimenti intestinali), nausea, vomito, perdita di appetito, o dolore, indolenzimento o dolore e disagio sul lato destro sotto le costole.

Eruzioni cutanee (più frequente quando usato in associazione con raltegravir), prurito. Queste eruzioni sono di solito di grado leggero - moderato. Un'eruzione cutanea può essere anche il sintomo di una situazione più grave e rara. È quindi importante che consulti il medico in caso sviluppi un'eruzione cutanea. Il medico le consiglierà come trattare i sintomi o se PREZISTA debba essere sospeso.

Altri effetti indesiderati gravi erano diabete (comune) e infiammazione del pancreas (non comune).

Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 paziente su 10)

- diarrea

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 paziente su 10)

- vomito, nausea, dolore o distensione addominale, dispepsia (difficoltà digestive), gas intestinali
- mal di testa, stanchezza, capogiri, sonnolenza, intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi, perdita di forza, difficoltà nell'addormentarsi

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 paziente su 100)

- dolore toracico, variazioni nell'elettrocardiogramma, battiti cardiaci rapidi
- sensibilità cutanea diminuita o anormale, sensazione di formicolio, disturbi dell'attenzione, perdita di memoria, difficoltà di equilibrio
- difficoltà di respiro, tosse, sangue dal naso, irritazione della gola
- infiammazione dello stomaco o bocca, bruciori di stomaco, conati di vomito, secchezza della bocca, malessere addominale, stipsi, eruttazione
- insufficienza renale, calcoli renali, difficoltà ad urinare, minzione frequente o eccessiva, a volte notturna
- orticaria, forte gonfiore della pelle e di altri tessuti (specialmente labbra e occhi), eczema, sudorazione eccessiva, sudorazione notturna, perdita di capelli, acne, pelle desquamata, pigmentazione delle unghie
- dolori muscolari, crampi muscolari o debolezza, dolori alle estremità, osteoporosi
- rallentamento della funzionalità tiroidea. Questo può essere dimostrato tramite esame del sangue.
- pressione del sangue alta, vampate
- occhi arrossati o secchi
- febbre, gonfiore delle gambe per accumulo di liquidi, malessere, brividi, sensazioni anomale, irritabilità, dolore
- sintomi di infezione, herpes simplex
- disfunzione erettile (problemi di erezione), ingrossamento del seno
- disturbi del sonno, sonnolenza, depressione, ansia, sogni alterati, diminuzione del desiderio sessuale

Effetti indesiderati rari (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- una reazione chiamata DRESS [eruzione cutanea grave che può essere accompagnata da febbre, stanchezza, gonfiore del viso o dei linfonodi, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi del sangue), effetti sul fegato, reni o polmoni]
- infarto cardiaco, battito cardiaco lento, palpitazioni
- disturbi della vista
- brividi, sensazione di malessere
- una sensazione di confusione o disorientamento, umore alterato, irrequietezza
- svenimento, crisi epilettiche, cambiamento o perdita del gusto

- afte della bocca, perdita di sangue con il vomito, infiammazione delle labbra, labbra secche, lingua patinata
- naso che cola
- lesioni della pelle, pelle secca
- rigidità dei muscoli o delle articolazioni, dolore articolare con o senza infiammazione
- cambiamenti di alcuni valori delle cellule del sangue o chimici. Questi possono essere visualizzati negli esami del sangue e/o dell'urine. Il medico le spiegherà questi risultati. Esempi sono: aumento di alcuni globuli bianchi del sangue
- deposito di cristalli di darunavir nel rene con conseguente patologia renale.

Alcuni effetti indesiderati sono tipici dei medicinali anti-HIV della stessa famiglia di PREZISTA.

Sono i seguenti:

- dolore muscolare, fragilità o debolezza. In casi rari questi disturbi muscolari sono stati gravi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare PREZISTA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene PREZISTA**

- Il principio attivo è darunavir. Ogni compressa contiene 75 milligrammi di darunavir (come etanolato).
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato. Il rivestimento contiene polivinile alcool parzialmente idrolizzato, macrogol 3350, titanio biossido (E171), talco.

### **Descrizione dell'aspetto di PREZISTA e contenuto della confezione**

Compressa rivestita con film bianco, di forma oblunga, con l'indicazione TMC su un lato e 75 sull'altro. 480 compresse in un flacone di plastica.

PREZISTA è disponibile anche come compresse rivestite con film da 150 milligrammi, 400 milligrammi, 600 milligrammi e 800 milligrammi e 100 milligrammi/millilitro sospensione orale.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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 Ατδ  
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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### PREZISTA 150 mg compresse rivestite con film darunavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è PREZISTA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA
3. Come prendere PREZISTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PREZISTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è PREZISTA e a cosa serve**

##### **Che cos'è PREZISTA**

PREZISTA contiene il principio attivo darunavir. PREZISTA è un medicinale antiretrovirale, impiegato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della proteasi. PREZISTA agisce riducendo la quantità di HIV nell'organismo, migliorando il sistema immunitario e riducendo il rischio di sviluppo delle malattie correlate all'infezione da HIV.

##### **A che cosa serve**

PREZISTA è impiegato nel trattamento degli adulti e dei bambini di età uguale o maggiore a 3 anni e di peso corporeo di almeno 15 kg (chilogrammi) affetti da infezione da HIV che hanno già utilizzato altri medicinali antiretrovirali.

PREZISTA deve essere preso in associazione a una dose bassa di ritonavir e ad altri medicinali anti-HIV. Il medico discuterà con lei della associazione di medicinali migliore per lei.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA**

##### **Non prenda PREZISTA**

- Se è **allergico** a darunavir, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a ritonavir.
- Se ha **gravi problemi di fegato (epatici)**. Chieda consiglio al medico, se non è sicuro della gravità della malattia al fegato. È possibile che occorra effettuare ulteriori analisi.

Informi il suo medico di **tutti** i farmaci che assume, inclusi i medicinali assunti per via orale, inalati, assunti per via iniettiva o applicati sulla cute.

##### **Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**

Se sta assumendo uno di questi medicinali, chieda al medico come passare ad un altro medicinale.

<b>Medicinale</b>	<b>Scopo del medicinale</b>
<i>Avanafil</i>	per il trattamento della disfunzione erettile
<i>Astemizolo o terfenadina</i>	per il trattamento dei sintomi allergici
<i>Triazolam e midazolam orale (assunto per bocca)</i>	utilizzato per favorire il sonno e/o ridurre l'ansia
<i>Cisapride</i>	per il trattamento di alcuni disturbi dello stomaco
<i>Colchicina (se ha problemi ai reni e/o al fegato)</i>	per il trattamento della gotta o della febbre Mediterranea familiare
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo</i>	per il trattamento di disturbi psichiatrici
<i>Alcaloidi della segale cornuta come ergotamina, diidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	per il trattamento della cefalea emicrania
<i>Amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina</i>	per il trattamento di alcuni problemi cardiaci (del cuore), ad esempio anomalie del battito cardiaco
<i>Lovastatina, simvastatina e lomitapide</i>	per abbassare i livelli di colesterolo
<i>Rifampicina</i>	per il trattamento di alcune infezioni, come la tubercolosi
Associazione di <i>lopinavir/ritonavir</i>	questo medicinale anti-HIV appartiene alla stessa classe di PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	per trattare l'infezione da epatite C
<i>Alfuzosina</i>	per trattare l'ipertrofia prostatica
<i>Sildenafil</i>	per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare
<i>Ticagrelor</i>	per aiutare a bloccare l'aggregazione delle piastrine nel trattamento dei pazienti con una storia di attacco cardiaco
<i>Naloxegol</i>	per trattare la costipazione indotta dagli oppioidi
<i>Dapoxetina</i>	per trattare l'eiaculazione precoce
<i>Domperidone</i>	per trattare nausea e vomito

Non associare PREZISTA con prodotti contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere PREZISTA.

PREZISTA non è una cura per l'infezione da HIV.

Le persone che assumono PREZISTA possono anche sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Occorre tenersi regolarmente in contatto con il medico.

I pazienti che assumono PREZISTA possono sviluppare eruzione cutanea. Raramente l'eruzione cutanea può divenire grave o potenzialmente rischiosa per la vita. Contatti il medico ogni volta che sviluppa un'eruzione cutanea.

Nei pazienti che assumono PREZISTA e raltegravir (per l'infezione da HIV), i rash (generalmente lievi o moderati) possono verificarsi più frequentemente che in pazienti che assumono ciascun medicinale separatamente.

### **Informi il medico in merito alla sua situazione PRIMA e DURANTE il trattamento**

Si assicuri di controllare i seguenti punti e comunichi al medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha avuto **problemi di fegato** in precedenza, inclusa l'infezione da epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della sua malattia epatica prima di decidere se somministrarle PREZISTA.
- Informi il medico se ha il **diabete**. PREZISTA può aumentare i livelli di zuccheri nel sangue.



- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (ad esempio ingrossamento dei linfonodi e febbre). In alcuni pazienti con stadio avanzato dell'infezione da HIV e una storia di infezione opportunistica, possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che consente all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza dare sintomi evidenti.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se ha l'**emofilia**. PREZISTA può aumentare il rischio di emorragie.
- Informi il medico se è **allergico ai sulfamidici** (utilizzati per trattare alcune infezioni).
- Informi il medico se nota qualche **problema di tipo muscoloscheletrico**. Alcuni pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato afflusso di sangue all'osso). Alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia possono essere la durata dell'uso degli antiretrovirali in associazione, l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunodepressione, un alto indice di massa corporea. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, dolori e fitte (specialmente all'anca, al ginocchio e alle spalle) e difficoltà dei movimenti. Se nota qualcuno di questi sintomi informi immediatamente il medico.

### Anziani

PREZISTA è stato somministrato ad un limitato numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Se appartiene a questo gruppo di età, consulti il medico, prima di assumere PREZISTA.

### Bambini

PREZISTA non è indicato per l'uso nei bambini sotto i 3 anni di età o che pesano meno di 15 kg (chilogrammi).

### Altri medicinali e PREZISTA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Esistono dei medicinali che **non devono essere associati** a PREZISTA. Sono stati elencati in precedenza sotto il titolo "**Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**".

Nella maggior parte dei casi, PREZISTA può essere associato a medicinali anti-HIV che appartengono a un'altra classe [ad esempio gli NRTI i (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), gli NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), gli antagonisti CCR5 e gli FI (inibitori della fusione)]. PREZISTA in associazione con ritonavir non è stato studiato con tutti gli PI (inibitori della proteasi) e non deve essere utilizzato con gli altri PI dell'HIV. In alcuni casi può essere necessario modificare la dose di altri medicinali. Quindi informi sempre il medico se sta assumendo altri medicinali anti-HIV e segua attentamente le istruzioni del medico su quali medicinali può assumere.

Gli effetti di PREZISTA possono essere ridotti se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Informi il medico se prende:

- *Fenobarbitale, fenitoina* (per prevenire attacchi epilettici)
- *Desametasone* (un corticosteroide)
- *Efavirenz* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicinali per trattare alcune infezioni come la tubercolosi)
- *Saquinavir* (per trattare l'infezione da HIV).

Gli effetti di altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di PREZISTA e il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue. Informi il medico se assume:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramide, carvedilolo, felodipina, flecainide, lidocaina, metoprololo, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenone, timololo, verapamil* (per malattie del cuore), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere alterati.
- *Apixaban, dabigatran etexilato, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (per ridurre la coagulazione del sangue), perché sia l'effetto terapeutico che gli effetti indesiderati possono essere alterati.
- Contraccettivi ormonali a base di estrogeni o terapia ormonale sostitutiva. PREZISTA può ridurre la loro efficacia. Quando la terapia ormonale è usata a scopo contraccettivo, si raccomanda l'utilizzo di altri metodi anticoncezionali diversi dalla terapia ormonale.
- *Etinilestradiolo/drospirenone*. PREZISTA può aumentare il rischio di un aumento dei livelli di potassio dovuto al drospirenone.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (per abbassare i livelli di colesterolo). È possibile che aumenti il rischio di danno muscolare. Il medico valuterà quale medicinale per ridurre il livello di colesterolo è il più indicato per lei.
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (per ridurre l'attività del sistema immunitario), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.
- *Corticosteroidi compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, patologie infiammatorie cutanee, oculari, articolari e muscolari e altri tipi di patologie infiammatorie. Questi medicinali sono generalmente assunti per via orale, inalatoria, iniettiva o applicati sulla cute. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico degli effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
- *Buprenorfina/naloxone* (per trattare la dipendenza da oppioidi).
- *Salmeterolo* (per il trattamento dell'asma).
- *Artemetereale/lumefantrina* (una associazione di medicinali per il trattamento della malaria).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (per trattare il cancro).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per il trattamento di un disturbo del cuore o dei polmoni chiamato ipertensione arteriosa polmonare)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (per trattare l'infezione dell'epatite C).
- *Fentanil, ossicodone, tramadolo* (per il trattamento del dolore).
- *Fesoterodina, solifenacina* (per trattare disturbi urologici).

Il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue e il dosaggio di altri medicinali potrebbe essere modificato perché l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati di questi medicinali o di PREZISTA possono essere influenzati se associati. Informi il medico se assume:

- *Dabigatran etexilato, edoxaban, warfarin* (per ridurre la coagulazione del sangue)
- *Alfentanil* (forte antidolorifico iniettabile a breve durata d'azione che è usato per gli interventi chirurgici).
- *Digossina* (per il trattamento di alcuni disturbi del cuore).
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Itraconazolo, posaconazolo, isavuconazolo, fluconazolo, clotrimazolo* (per trattare le infezioni da funghi). Voriconazolo può essere assunto solo dopo valutazione da parte del medico
- *Rifabutina* (contro le infezioni batteriche).
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (per la disfunzione erettile o per la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone* (per il trattamento della depressione e dell'ansia).
- *Maraviroc* (per trattare l'infezione da HIV).
- *Metadone* (per trattare la dipendenza da oppiacei).
- *Carbamazepina, clonazepam* (per prevenire crisi epilettiche o per trattare alcuni tipi di dolore neuropatico).
- *Colchicina* (per il trattamento della gotta o della febbre Mediterranea familiare).

- *Bosentan* (per il trattamento della pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usato sotto forma di iniezione, zolpidem* (sedativi).
- *Perfenazina, risperidone, tioridazina* (per trattare condizioni psichiatriche).

Questo **non** è un elenco completo dei medicinali. Informi il medico su **tutti** i medicinali che sta assumendo.

### **PREZISTA con cibi e bevande**

Vedere paragrafo 3 “Come prendere PREZISTA”.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con ritonavir, a meno che non ricevano specifiche istruzioni dal medico. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con cobicistat.

Data la possibilità di effetti indesiderati nei lattanti, le donne non devono allattare se stanno ricevendo PREZISTA.

L’allattamento è sconsigliato nelle donne con infezione da HIV in quanto l’infezione può essere trasmessa al bambino nel latte materno. Se sta allattando, o pensa di allattare, ne parli con il medico il prima possibile.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non usi macchinari né guidi se avverte capogiri dopo l’assunzione di PREZISTA.

### **PREZISTA contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”

## **3. Come prendere PREZISTA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Anche se si sente meglio, non interrompa l’assunzione di PREZISTA e ritonavir senza parlarne con il medico.

Dopo l’inizio della terapia, non si deve modificare la dose, la forma di dosaggio o sospendere la terapia senza le istruzioni del medico.

### **Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo pari ad almeno 15 chilogrammi che non hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

Il medico calcolerà di volta in volta la giusta dose giornaliera sulla base del peso corporeo del bambino (vedere tabella seguente). Questa dose non deve eccedere la dose raccomandata per gli adulti, che è di 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno. Il medico la informerà su quante compresse di PREZISTA e quanto ritonavir (capsule, compresse o soluzione) deve prendere il bambino.

<b>Peso</b>	<b>Una dose di PREZISTA è</b>	<b>Una dose di ritonavir<sup>a</sup> è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
tra 30 e 40 chilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
più di 40 chilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 milligrammi per millilitro

**Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo pari ad almeno 15 kg (chilogrammi) che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

Il medico calcolerà la dose adatta basandosi sul peso del bambino (vedere la tabella sottostante). Il medico stabilirà se è appropriata per il bambino la dose di una volta al giorno o quella di due volte al giorno. Tale dose non deve superare quella raccomandata per gli adulti, che corrisponde a 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno o 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno.

Il medico la informerà su quante compresse di PREZISTA e quanto ritonavir (capsule, compresse o soluzione) deve prendere il bambino. Le compresse sono disponibili in altri dosaggi ed il medico può prescrivere una associazione di compresse per raggiungere lo schema di dosaggio appropriato. È anche disponibile PREZISTA sospensione orale. Il medico deciderà se PREZISTA compresse o sospensione orale è adatto al bambino.

**Dose due volte al giorno**

<b>Peso corporeo</b>	<b>Una dose è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	375 milligrammi PREZISTA + 50 milligrammi ritonavir due volte al giorno
tra 30 e 40 chilogrammi	450 milligrammi PREZISTA + 60 milligrammi ritonavir due volte al giorno
maggiore di 40 chilogrammi*	600 milligrammi PREZISTA + 100 milligrammi ritonavir due volte al giorno

\* Per i bambini di età pari o superiore ai 12 anni e peso corporeo di almeno 40 chilogrammi, il medico del bambino determinerà se può essere usato PREZISTA 800 milligrammi una volta al giorno. Questo non può essere somministrato con queste compresse da 150 mg. Sono disponibili altri dosaggi di PREZISTA.

**Dose una volta al giorno**

<b>Peso</b>	<b>Una dose di PREZISTA è</b>	<b>Una dose di ritonavir<sup>a</sup> è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
tra 30 e 40 chilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
più di 40 chilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 milligrammi per millilitro

**Istruzioni per bambini**

- Il bambino deve sempre assumere PREZISTA insieme a ritonavir. PREZISTA non può agire efficacemente senza ritonavir.
- Il bambino deve assumere le dosi appropriate di PREZISTA e ritonavir due volte al giorno o una volta al giorno. Se PREZISTA è prescritto due volte al giorno il bambino deve prendere una dose al mattino ed una dose alla sera. Il medico determinerà quale regime è più appropriato per il bambino.
- Il bambino deve assumere PREZISTA con il cibo. PREZISTA non può agire efficacemente senza cibo. Il tipo di cibo non ha alcuna importanza.
- Il bambino deve ingoiare le compresse con una bevanda come acqua o latte.

**Dose per gli adulti che non hanno mai assunto medicinali antiretrovirali (lo stabilirà il medico)**

Possono essere necessari dosaggi diversi di PREZISTA che non possono essere somministrati con queste compresse da 150 mg. Sono disponibili altre formulazioni di PREZISTA.

**Dose per gli adulti che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (lo stabilirà il medico)**

Le dosi sono:

- 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir, due volte al giorno  
Oppure
- 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 100 milligrammi di ritonavir, una volta al giorno. Le compresse da 400 milligrammi e 800 milligrammi di

PREZISTA devono essere usate solo per costruire il regime da 800 milligrammi una volta al giorno.

Discuta con il medico qual è la dose più corretta.

### ***Istruzioni per gli adulti***

- Assuma PREZISTA sempre con ritonavir. PREZISTA non agisce adeguatamente senza ritonavir
- Al mattino assuma 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir
- Alla sera assuma 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir
- Assuma PREZISTA con il cibo. PREZISTA non agisce adeguatamente senza cibo. Il tipo di cibo assunto non è importante
- Inghiottire le compresse con una bevanda come acqua o latte.
- PREZISTA 75 milligrammi, 150 milligrammi compresse e 100 milligrammi per millilitro sospensione orale sono state sviluppate per l'uso nei bambini, ma possono essere usate in alcuni casi anche negli adulti.

### **Rimozione del tappo a prova di bambino**



Il flacone di plastica viene fornito con un tappo a prova di bambino e deve essere aperto come segue:

- Spingere il tappo di plastica verso il basso e ruotarlo in senso antiorario.
- Rimuovere il tappo svitato.

### **Se prende più PREZISTA di quanto deve**

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Se dimentica di prendere PREZISTA**

Se se ne accorge **entro 6 ore**, deve prendere le compresse immediatamente. Prenda sempre le compresse insieme a ritonavir e al cibo. Se se ne accorge **dopo 6 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### **In caso di vomito dopo aver preso PREZISTA e ritonavir**

In caso di vomito **entro 4 ore** dall'assunzione del medicinale, deve prendere un'altra dose di PREZISTA e ritonavir con il cibo il prima possibile. Se il vomito si manifesta **più di 4 ore** dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che prenda un'altra dose di PREZISTA e ritonavir fino all'orario abitualmente previsto per la dose successiva.

Contatti il medico **in caso di dubbi** su cosa fare se dimentica una dose oppure vomita.

### **Non interrompa il trattamento con PREZISTA senza rivolgersi prima al medico**

I medicinali anti-HIV possono farla sentire meglio. Non smetta di prendere PREZISTA, anche se si sente meglio. Si rivolga prima al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Informi il medico se sviluppa uno dei seguenti effetti indesiderati**

Sono stati segnalati problemi al fegato che occasionalmente possono essere gravi. Il medico dovrà effettuare degli esami del sangue prima di iniziare PREZISTA. Se ha l'epatite B o C cronica, il medico deve controllare con più frequenza i suoi esami del sangue perché si ha una maggiore probabilità di sviluppare problemi al fegato. Parli con il medico circa i segni e sintomi di problemi al fegato. Questi possono includere ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urine scure (colore del tè), feci chiare (movimenti intestinali), nausea, vomito, perdita di appetito, o dolore, indolenzimento o dolore e disagio sul lato destro sotto le costole.

Eruzioni cutanee (più frequente quando usato in associazione con raltegravir), prurito. Queste eruzioni sono di solito di grado leggero - moderato. Un'eruzione cutanea può essere anche il sintomo di una situazione più grave e rara. È quindi importante che consulti il medico in caso sviluppi un'eruzione cutanea. Il medico le consiglierà come trattare i sintomi o se PREZISTA debba essere sospeso.

Altri effetti indesiderati gravi erano diabete (comune) e infiammazione del pancreas (non comune).

Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 paziente su 10)

- diarrea

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 paziente su 10)

- vomito, nausea, dolore o distensione addominale, dispepsia (difficoltà digestive), gas intestinali
- mal di testa, stanchezza, capogiri, sonnolenza, intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi, perdita di forza, difficoltà nell'addormentarsi

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 paziente su 100)

- dolore toracico, variazioni nell'elettrocardiogramma, battiti cardiaci rapidi
- sensibilità cutanea diminuita o anormale, sensazione di formicolio, disturbi dell'attenzione, perdita di memoria, difficoltà di equilibrio
- difficoltà di respiro, tosse, sangue dal naso, irritazione della gola
- infiammazione dello stomaco o bocca, bruciori di stomaco, conati di vomito, secchezza della bocca, malessere addominale, stipsi, eruttazione
- insufficienza renale, calcoli renali, difficoltà ad urinare, minzione frequente o eccessiva, a volte notturna
- orticaria, forte gonfiore della pelle e di altri tessuti (specialmente labbra e occhi), eczema, sudorazione eccessiva, sudorazione notturna, perdita di capelli, acne, pelle desquamata, pigmentazione delle unghie
- dolori muscolari, crampi muscolari o debolezza, dolori alle estremità, osteoporosi
- rallentamento della funzionalità tiroidea. Questo può essere dimostrato tramite esame del sangue.
- pressione del sangue alta, vampate
- occhi arrossati o secchi
- febbre, gonfiore delle gambe per accumulo di liquidi, malessere, brividi, sensazioni anomale, irritabilità, dolore
- sintomi di infezione, herpes simplex
- disfunzione erettile (problemi di erezione), ingrossamento del seno
- disturbi del sonno, sonnolenza, depressione, ansia, sogni alterati, diminuzione del desiderio sessuale

Effetti indesiderati rari (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- una reazione chiamata DRESS [eruzione cutanea grave che può essere accompagnata da febbre, stanchezza, gonfiore del viso o dei linfonodi, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi del sangue), effetti sul fegato, reni o polmoni]
- infarto cardiaco, battito cardiaco lento, palpitazioni
- disturbi della vista
- brividi, sensazione di malessere
- una sensazione di confusione o disorientamento, umore alterato, irrequietezza

- svenimento, crisi epilettiche, cambiamento o perdita del gusto
- afte della bocca, perdita di sangue con il vomito, infiammazione delle labbra, labbra secche, lingua patinata
- naso che cola
- lesioni della pelle, pelle secca
- rigidità dei muscoli o delle articolazioni, dolore articolare con o senza infiammazione
- cambiamenti di alcuni valori delle cellule del sangue o chimici. Questi possono essere visualizzati negli esami del sangue e/o dell'urine. Il medico le spiegherà questi risultati. Esempi sono: aumento di alcuni globuli bianchi del sangue
- deposito di cristalli di darunavir nel rene con conseguente patologia renale.

Alcuni effetti indesiderati sono tipici dei medicinali anti-HIV della stessa famiglia di PREZISTA.

Sono i seguenti:

- dolore muscolare, fragilità o debolezza. In casi rari questi disturbi muscolari sono stati gravi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare PREZISTA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene PREZISTA**

- Il principio attivo è darunavir. Ogni compressa contiene 150 milligrammi di darunavir etanolato.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato. Il rivestimento contiene polivinile alcool parzialmente idrolizzato, macrogol 3350, titanio biossido (E171), talco.

### **Descrizione dell'aspetto di PREZISTA e contenuto della confezione**

Compressa rivestita con film bianco, di forma ovale, con l'indicazione TMC su un lato e 150 sull'altro. 240 compresse in un flacone di plastica.

PREZISTA è disponibile anche come compresse rivestite con film da 75 milligrammi, 400 milligrammi, 600 milligrammi e 800 milligrammi e 100 milligrammi /millilitro sospensione orale.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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 Ατδ  
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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### PREZISTA 400 mg compresse rivestite con film darunavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è PREZISTA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA
3. Come prendere PREZISTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PREZISTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è PREZISTA e a cosa serve**

##### **Che cos'è PREZISTA**

PREZISTA contiene il principio attivo darunavir. PREZISTA è un medicinale antiretrovirale, impiegato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della proteasi. PREZISTA agisce riducendo la quantità di HIV nell'organismo, migliorando il sistema immunitario e riducendo il rischio di sviluppo delle malattie correlate all'infezione da HIV.

##### **A che cosa serve**

PREZISTA 400 milligrammi compresse è impiegato nel trattamento degli adulti e dei bambini (di età di 3 anni o superiore, e peso corporeo di almeno 40 chilogrammi) affetti da infezione da HIV che

- non hanno utilizzato altri medicinali antiretrovirali in precedenza.
- In alcuni pazienti che hanno già usato medicinali antiretrovirali in precedenza (il medico determinerà a chi somministrarlo)

PREZISTA deve essere preso in associazione a cobicistat o ad una dose bassa di ritonavir e ad altri medicinali anti-HIV. Il medico discuterà con lei della associazione di medicinali migliore per lei.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA**

##### **Non prenda PREZISTA**

- Se è **allergico** a darunavir, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a cobicistat o ritonavir.
- Se ha **gravi problemi di fegato (epatici)**. Chieda consiglio al medico, se non è sicuro della gravità della malattia al fegato. È possibile che occorra effettuare ulteriori analisi.

Informi il suo medico di **tutti** i farmaci che assume, inclusi i medicinali assunti per via orale, inalati, assunti per via iniettiva o applicati sulla cute.

##### **Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**

Se sta assumendo uno di questi medicinali, chieda al medico come passare ad un altro medicinale.

<b>Medicinale</b>	<b>Scopo del medicinale</b>
<i>Avanafil</i>	per il trattamento della disfunzione erettile
<i>Astemizolo o terfenadina</i>	per il trattamento dei sintomi allergici
<i>Triazolam e midazolam orale</i> (preso per bocca)	utilizzato per favorire il sonno e/o ridurre l'ansia
<i>Cisapride</i>	per il trattamento di alcuni disturbi dello stomaco
<i>Colchicina</i> (se ha problemi ai reni e/o al fegato)	per il trattamento della gotta o della febbre Mediterranea familiare
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo</i>	per il trattamento di disturbi psichiatrici
<i>Alcaloidi della segale cornuta</i> come <i>ergotamina, diidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	per il trattamento della cefalea emicrania
<i>Amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina</i>	per il trattamento di alcuni problemi cardiaci, ad esempio anomalie del battito cardiaco
<i>Lovastatina, simvastatina e lomitapide</i>	per abbassare i livelli di colesterolo
<i>Rifampicina</i>	per il trattamento di alcune infezioni, come la tubercolosi
Associazione di <i>lopinavir/ritonavir</i>	questo medicinale anti-HIV appartiene alla stessa classe di PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	per trattare l'infezione da epatite C
<i>Alfuzosina</i>	per trattare l'ipertrofia prostatica
<i>Sildenafil</i>	per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare
<i>Ticagrelor</i>	per aiutare a bloccare l'aggregazione delle piastrine nel trattamento dei pazienti con una storia di attacco cardiaco
<i>Naloxegol</i>	per trattare la costipazione indotta dagli oppioidi
<i>Dapoxetina</i>	per trattare l'eiaculazione precoce
<i>Domperidone</i>	per trattare nausea e vomito

Non associare PREZISTA con prodotti contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere PREZISTA.

PREZISTA non è una cura per l'infezione da HIV.

Le persone che assumono PREZISTA possono anche sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Occorre tenersi regolarmente in contatto con il medico.

I pazienti che assumono PREZISTA possono sviluppare eruzione cutanea. Raramente l'eruzione cutanea può divenire grave o potenzialmente rischiosa per la vita. Contatti il medico ogni volta che sviluppa un'eruzione cutanea.

Nei pazienti che assumono PREZISTA e raltegravir (per l'infezione da HIV), i rash (generalmente lievi o moderati) possono verificarsi più frequentemente che in pazienti che assumono ciascun medicinale separatamente.

### **Informi il medico in merito alla sua situazione PRIMA e DURANTE la terapia**

Si assicuri di controllare i seguenti punti e comunichi al medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha avuto **problemi di fegato** in precedenza, inclusa l'infezione da epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della sua malattia epatica prima di decidere se somministrarle PREZISTA.
- Informi il medico se ha il **diabete**. PREZISTA può aumentare i livelli di zuccheri nel sangue.
- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (ad esempio ingrossamento dei linfonodi e febbre). In alcuni pazienti con stadio avanzato dell'infezione da

HIV e una storia di infezione opportunistica, possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che consente all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza dare sintomi evidenti.

- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se ha l'**emofilia**. PREZISTA può aumentare il rischio di emorragie.
- Informi il medico se è **allergico ai sulfamidici** (utilizzati per trattare alcune infezioni).
- Informi il medico se nota qualche **problema di tipo muscoloscheletrico**. Alcuni pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato afflusso di sangue all'osso). Alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia possono essere la durata dell'uso degli antiretrovirali in associazione, l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunodepressione, un alto indice di massa corporea. Segni di osteonecrosi sono gonfiore delle articolazioni, dolori e fitte (specialmente dell'anca, del ginocchio e spalle) e difficoltà dei movimenti. Se nota qualcuno di questi sintomi informi immediatamente il medico.

### **Anziani**

PREZISTA è stato somministrato ad un limitato numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Se appartiene a questo gruppo di età, consulti il medico, prima di assumere PREZISTA.

### **Bambini e adolescenti**

PREZISTA 400 milligrammi compresse non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore ai 3 anni o con peso corporeo inferiore ai 40 chilogrammi.

### **Altri medicinali e PREZISTA**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Esistono dei medicinali che **non devono essere associati** a PREZISTA. Sono stati elencati in precedenza sotto il titolo "**Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**".

Nella maggior parte dei casi, PREZISTA può essere associato a medicinali anti-HIV che appartengono a un'altra classe [ad esempio gli NRTI i (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), gli NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), gli antagonisti CCR5 e gli FI (inibitori della fusione)]. PREZISTA in associazione con cobicistat o ritonavir non è stato studiato con tutti gli PI (inibitori della proteasi) e non deve essere utilizzato con gli altri PI dell'HIV. In alcuni casi può essere necessario modificare la dose di altri medicinali. Quindi informi sempre il medico se sta assumendo altri medicinali anti-HIV e segua attentamente le istruzioni del medico su quali medicinali può assumere.

Gli effetti di PREZISTA possono essere ridotti se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Informi il medico se prende:

- *Fenobarbitale, fenitoina* (per prevenire attacchi epilettici)
- *Desametasone* (un corticosteroide).
- *Efavirenz* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicinali per trattare alcune infezioni come la tubercolosi)
- *Saquinavir* (per trattare l'infezione da HIV).

Gli effetti di altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di PREZISTA e il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue. Informi il medico se assume:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramide, carvedilolo, felodipina, flecainide, lidocaina, metoprololo, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenone, timololo, verapamil* (per malattie del cuore), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere alterati.
- *Apixaban, dabigatran etexilato, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (per ridurre la coagulazione del sangue), perché sia l'effetto terapeutico che gli effetti indesiderati possono essere alterati.
- Contraccettivi ormonali a base di estrogeni o terapia ormonale sostitutiva. PREZISTA può ridurre la loro efficacia. Quando la terapia ormonale è usata a scopo contraccettivo, si raccomanda l'uso di altri metodi anticoncezionali diversi dalla terapia ormonale.
- *Etinilestradiolo/drospirenone*. PREZISTA può aumentare il rischio di un incremento dei livelli di potassio dovuto al drospirenone.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (per abbassare i livelli di colesterolo). È possibile che aumenti il rischio di danno muscolare. Il medico valuterà quale medicinale per ridurre il livello di colesterolo è il più indicato per lei.
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (per ridurre l'attività del sistema immunitario), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.
- *Corticosteroidi compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, patologie infiammatorie cutanee, oculari, articolari e muscolari e altri tipi di patologie infiammatorie. Questi medicinali sono generalmente assunti per via orale, inalatoria, iniettiva o applicati sulla cute. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico degli effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
- *Buprenorfina/naloxone* (per trattare la dipendenza da oppioidi).
- *Salmeterolo* (per il trattamento dell'asma).
- *Artemetere/lumefantrina* (una associazione di medicinali per il trattamento della malaria).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (per trattare il cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per il trattamento di un disturbo del cuore o dei polmoni chiamato ipertensione arteriosa polmonare)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (per trattare l'infezione dell'epatite C).
- *Fentanil, ossicodone, tramadolo* (per il trattamento del dolore)
- *Fesoterodina, solifenacina* (per trattare disturbi urologici).

Il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue e il dosaggio di altri medicinali potrebbe essere modificato perché l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati di questi medicinali o di PREZISTA possono essere influenzati se associati. Informi il medico se assume:

- *Dabigatran etexilato, edoxaban, warfarin* (per ridurre la coagulazione del sangue)
- *Alfentanil* (forte antidolorifico iniettabile a breve durata d'azione che è usato per gli interventi chirurgici)
- *Digossina* (per il trattamento di alcuni disturbi del cuore)
- *Claritromicina* (antibiotico)
- *Itraconazolo, isavuconazolo, fluconazolo, posaconazolo, clotrimazolo* (per trattare le infezioni da funghi). Voriconazolo può essere assunto solo dopo valutazione da parte del medico
- *Rifabutina* (contro le infezioni batteriche)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (per la disfunzione erettile o per la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare)
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone* (per il trattamento della depressione e dell'ansia)
- *Maraviroc* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Metadone* (per trattare la dipendenza da oppiacei)
- *Carbamazepina, clonazepam* (per prevenire crisi epilettiche o per trattare alcuni tipi di dolore neuropatico)
- *Colchicina* (per trattare la gotta o la febbre Mediterranea familiare)

- *Bosentan* (per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usato sotto forma di iniezione, zolpidem* (sedativi)
- *Perfenazina, risperidone, tioridazina* (per trattare condizioni psichiatriche)
- *Metformina* (per trattare il diabete di tipo 2).

Questo **non** è un elenco completo dei medicinali. Informi il medico su **tutti** i medicinali che sta assumendo.

### **PREZISTA con cibi e bevande**

Vedere paragrafo 3 “Come prendere PREZISTA”.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con ritonavir, a meno che non ricevano specifiche istruzioni dal medico. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con cobicistat.

Data la possibilità di effetti indesiderati nei lattanti, le donne non devono allattare se stanno ricevendo PREZISTA.

L'allattamento è sconsigliato nelle donne con infezione da HIV in quanto l'infezione può essere trasmessa al bambino nel latte materno. Se sta allattando, o pensa di allattare, ne parli con il medico il prima possibile.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non usi macchinari né guidi se avverte capogiri dopo l'assunzione di PREZISTA.

**Le compresse di PREZISTA contengono giallo tramonto FCF (E110)** che può causare reazioni allergiche.

PREZISTA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”

## **3. Come prendere PREZISTA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Anche se si sente meglio, non interrompa l'assunzione di PREZISTA e cobicistat o ritonavir senza parlarne con il medico.

Dopo che la terapia è stata iniziata, la dose o la forma di dosaggio non devono essere cambiati o la terapia non deve essere interrotta senza istruzioni da parte del medico.

Le compresse da 400 milligrammi di PREZISTA devono essere usate solo per costruire il regime di 800 milligrammi una volta al giorno.

### **Dose per gli adulti che non hanno assunto farmaci antiretrovirali in precedenza (il medico valuterà questo aspetto)**

La dose normale di PREZISTA è 800 milligrammi (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) una volta al giorno.

Deve assumere PREZISTA ogni giorno e sempre insieme a 150 milligrammi di cobicistat o 100 milligrammi di ritonavir e con il cibo. PREZISTA non può funzionare al meglio senza cobicistat o ritonavir e senza cibo. Deve fare un pasto o uno spuntino nei 30 minuti precedenti l'assunzione di PREZISTA e cobicistat o ritonavir. Il tipo di cibo è indifferente. Anche se si sente meglio, non smetta di assumere PREZISTA e cobicistat o ritonavir prima di aver parlato con il medico.

### **Istruzioni per gli adulti**

- Assuma due compresse da 400 milligrammi alla stessa ora, una volta al giorno, tutti i giorni
- Assuma PREZISTA sempre con 150 milligrammi di cobicistat o 100 milligrammi di ritonavir
- Assuma PREZISTA con il cibo
- Inghiotta le compresse con una bevanda come acqua o latte
- Assuma le altre medicine per l'HIV utilizzate in associazione con PREZISTA e cobicistat o ritonavir seguendo le istruzioni del medico
- PREZISTA 100 milligrammi per millilitro sospensione orale è stato sviluppato per l'uso nei bambini, ma può essere usato in alcuni casi anche negli adulti.

### **Adulti che hanno già assunto antiretrovirali in precedenza (il medico valuterà questo aspetto)**

#### **La dose è:**

- 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 150 milligrammi di cobicistat o 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno  
Oppure
- 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno

Discuta con il medico qual è la dose più corretta.

### **Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni con ritonavir e di età uguale o superiore a 12 anni con cobicistat, di peso corporeo superiore a 40 chilogrammi che non hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

- La dose abituale di PREZISTA è 800 milligrammi una volta al giorno (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 100 mg di ritonavir o a 150 milligrammi di cobicistat una volta al giorno.

### **Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni con ritonavir e di età uguale o superiore a 12 anni con cobicistat, di peso corporeo superiore a 40 chilogrammi che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

La dose è sia:

- 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 100 milligrammi di ritonavir o a 150 milligrammi di cobicistat una volta al giorno.  
oppure
- 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno.

Discuta con il medico qual è la dose più corretta.

### ***Istruzioni per i bambini di età uguale o superiore ai 3 anni con ritonavir e di età uguale o superiore a 12 anni con cobicistat, di peso corporeo superiore ai 40 chilogrammi***

- Prenda 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) alla stessa ora, una volta al giorno, ogni giorno.
- Prenda PREZISTA sempre insieme a 100 milligrammi di ritonavir o a 150 milligrammi di cobicistat.
- Prenda PREZISTA con il cibo.
- Deglutisca le compresse insieme ad una bevanda come acqua o latte.
- Prenda le altre medicine per l'HIV usate in associazione a PREZISTA e ritonavir o cobicistat come raccomandato dal medico.

### Rimozione del tappo a prova di bambino



Il flacone di plastica viene fornito con un tappo a prova di bambino e deve essere aperto come segue:

- Spingere il tappo di plastica verso il basso e ruotarlo in senso antiorario.
- Rimuovere il tappo svitato.

### Se prende più PREZISTA di quanto deve

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

### Se dimentica di prendere PREZISTA

Se se ne accorge **entro 12 ore**, deve prendere le compresse immediatamente. Prenda sempre le compresse insieme a cobicistat o ritonavir e al cibo. Se se ne accorge **dopo 12 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### In caso di vomito dopo aver preso PREZISTA e cobicistat o ritonavir

In caso di vomito **entro 4 ore** dall'assunzione del medicinale, deve prendere un'altra dose di PREZISTA e cobicistat o ritonavir con il cibo il prima possibile. Se il vomito si manifesta **più di 4 ore** dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che prenda un'altra dose di PREZISTA e cobicistat o ritonavir fino all'orario abitualmente previsto per la dose successiva.

Contatti il medico **in caso di dubbi** su cosa fare se dimentica una dose oppure vomita.

### Non interrompa il trattamento con PREZISTA senza rivolgersi prima al medico

I medicinali anti-HIV possono farla sentire meglio. Non smetta di prendere PREZISTA, anche se si sente meglio. Si rivolga prima al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### Informi il medico se sviluppa uno dei seguenti effetti indesiderati

Sono stati segnalati problemi al fegato che occasionalmente possono essere gravi. Il medico dovrà effettuare degli esami del sangue prima di iniziare PREZISTA. Se ha l'epatite B o C cronica, il medico deve controllare con più frequenza i suoi esami del sangue perché si ha una maggiore probabilità di sviluppare problemi al fegato. Parli con il medico circa i segni e sintomi di problemi al fegato. Questi possono includere ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urine scure (colore del tè), feci chiare (movimenti intestinali), nausea, vomito, perdita di appetito, o dolore, indolenzimento o dolore e disagio sul lato destro sotto le costole.

Eruzioni cutanee (più frequente quando usato in associazione con raltegravir), prurito. Queste eruzioni sono di solito di grado leggero - moderato. Un'eruzione cutanea può essere anche il sintomo di una situazione più grave e rara. È importante che consulti il medico in caso sviluppi un'eruzione cutanea. Il medico le consiglierà come trattare i sintomi o se PREZISTA debba essere sospeso.

Altri effetti indesiderati gravi erano diabete (comune) e infiammazione del pancreas (non comune).



Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 paziente su 10)

- diarrea

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 paziente su 10)

- vomito, nausea, dolore o distensione addominale, dispepsia (difficoltà digestive), gas intestinali
- mal di testa, stanchezza, capogiri, sonnolenza, intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi, perdita di forza, difficoltà nell'addormentarsi

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 paziente su 100)

- dolore toracico, variazioni nell'elettrocardiogramma, battiti cardiaci rapidi
- sensibilità cutanea diminuita o anormale, sensazione di formicolio, disturbi dell'attenzione, perdita di memoria, difficoltà di equilibrio
- difficoltà di respiro, tosse, sangue dal naso, irritazione della gola
- infiammazione dello stomaco o bocca, bruciori di stomaco, conati di vomito, secchezza della bocca, malessere addominale, stipsi, eruttazione
- insufficienza renale, calcoli renali, difficoltà ad urinare, minzione frequente o eccessiva, a volte notturna
- orticaria, forte gonfiore della pelle e di altri tessuti (specialmente labbra e occhi), eczema, sudorazione eccessiva, sudorazione notturna, perdita di capelli, acne, pelle desquamata, pigmentazione delle unghie
- dolori muscolari, crampi muscolari o debolezza, dolori alle estremità, osteoporosi
- rallentamento della funzionalità tiroidea. Questo può essere dimostrato tramite esame del sangue.
- pressione del sangue alta, vampate
- occhi arrossati o secchi
- febbre, gonfiori delle gambe per accumulo di liquidi, malessere, brividi, sensazioni anomale, irritabilità, dolore
- sintomi di infezione, herpes simplex
- disfunzione erettile (problemi di erezione), ingrossamento del seno
- disturbi del sonno, sonnolenza, depressione, ansia, sogni alterati, diminuzione del desiderio sessuale

Effetti indesiderati rari (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- una reazione chiamata DRESS [eruzione cutanea grave che può essere accompagnata da febbre, stanchezza, gonfiore del viso o dei linfonodi, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi del sangue), effetti sul fegato, reni o polmoni]
- infarto cardiaco, battito cardiaco lento, palpitazioni
- disturbi della vista
- brividi, sensazione di malessere
- una sensazione di confusione o disorientamento, umore alterato, irrequietezza
- svenimento, crisi epilettiche, cambiamento o perdita del gusto
- afte della bocca, perdita di sangue con il vomito, infiammazione delle labbra, labbra secche, lingua patinata
- naso che cola
- lesioni della pelle, pelle secca
- rigidità dei muscoli o delle articolazioni, dolore articolare con o senza infiammazione
- cambiamenti di alcuni valori delle cellule del sangue o chimici. Questi possono essere visualizzati negli esami del sangue e/o dell'urine. Il medico le spiegherà questi risultati. Esempi sono: aumento di alcuni globuli bianchi del sangue
- deposito di cristalli di darunavir nel rene con conseguente patologia renale.

Alcuni effetti indesiderati sono tipici dei medicinali anti-HIV della stessa famiglia di PREZISTA.

Sono i seguenti:

- dolore muscolare, fragilità o debolezza. In casi rari questi disturbi muscolari sono stati gravi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare PREZISTA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene PREZISTA**

- Il principio attivo è darunavir. Ogni compressa contiene 400 milligrammi di darunavir etanolato.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, cros повідone, magnesio stearato. Il rivestimento contiene polivinile alcool parzialmente idrolizzato, macrogol 3350, titanio biossido (E171), talco, giallo tramonto FCF (E110).

#### **Descrizione dell'aspetto di PREZISTA e contenuto della confezione**

Compressa rivestita con film arancione chiaro ovale, con l'indicazione TMC da un lato e 400MG dall'altro. 60 compresse in un flacone di plastica.

PREZISTA è disponibile anche come compresse rivestite con film da 75 milligrammi, 150 milligrammi, 600 milligrammi e 800 milligrammi e 100 milligrammi /millilitro sospensione orale.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio

#### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +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

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**  
Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### PREZISTA 600 mg compresse rivestite con film darunavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è PREZISTA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA
3. Come prendere PREZISTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PREZISTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è PREZISTA e a cosa serve**

##### **Che cos'è PREZISTA**

PREZISTA contiene il principio attivo darunavir. PREZISTA è un medicinale antiretrovirale, impiegato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della proteasi. PREZISTA agisce riducendo la quantità di HIV nell'organismo, migliorando il sistema immunitario e riducendo il rischio di sviluppo delle malattie correlate all'infezione da HIV.

##### **A che cosa serve**

PREZISTA è impiegato nel trattamento degli adulti e dei bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo di almeno 15 kg (chilogrammi) affetti da infezione da HIV che hanno già utilizzato altri medicinali antiretrovirali.

PREZISTA deve essere preso in associazione a una dose bassa di ritonavir e ad altri medicinali anti-HIV. Il medico discuterà con lei della associazione di medicinali migliore per lei.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA**

##### **Non prenda PREZISTA**

- Se è **allergico** a darunavir, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a ritonavir.
- Se ha **gravi problemi di fegato (epatici)**. Chieda consiglio al medico, se non è sicuro della gravità della malattia al fegato. È possibile che occorra effettuare ulteriori analisi.

Informi il suo medico di **tutti** i farmaci che assume, inclusi i medicinali assunti per via orale, inalati, assunti per via iniettiva o applicati sulla cute.

##### **Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**

Se sta assumendo uno di questi medicinali, chieda al medico come passare ad un altro medicinale.

<b>Medicinale</b>	<b>Scopo del medicinale</b>
<i>Avanafil</i>	per il trattamento della disfunzione erettile
<i>Astemizolo o terfenadina</i>	per il trattamento dei sintomi allergici
<i>Triazolam e midazolam orale (assunto per bocca)</i>	utilizzato per favorire il sonno e/o ridurre l'ansia
<i>Cisapride</i>	per il trattamento di alcuni disturbi dello stomaco
<i>Colchicina (se ha problemi ai reni e/o al fegato)</i>	per il trattamento della gotta o della febbre Mediterranea familiare
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo</i>	per il trattamento di disturbi psichiatrici
<i>Alcaloidi della segale cornuta come ergotamina, diidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	per il trattamento della cefalea emicrania
<i>Amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina</i>	per il trattamento di alcuni problemi cardiaci (del cuore), ad esempio anomalie del battito cardiaco
<i>Lovastatina, simvastatina e lomitapide</i>	per abbassare i livelli di colesterolo
<i>Rifampicina</i>	per il trattamento di alcune infezioni, come la tubercolosi
Associazione di <i>lopinavir/ritonavir</i>	questo medicinale anti-HIV appartiene alla stessa classe di PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	per trattare l'infezione da epatite C
<i>Alfuzosina</i>	per trattare l'ipertrofia prostatica
<i>Sildenafil</i>	per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare
<i>Ticagrelor</i>	per aiutare a bloccare l'aggregazione delle piastrine nel trattamento dei pazienti con una storia di attacco cardiaco
<i>Naloxegol</i>	per trattare la costipazione indotta dagli oppioidi
<i>Dapoxetina</i>	per trattare l'eiaculazione precoce
<i>Domperidone</i>	per trattare nausea e vomito

Non associare PREZISTA con prodotti contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere PREZISTA.

PREZISTA non è una cura per l'infezione da HIV.

Le persone che assumono PREZISTA possono anche sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Occorre tenersi regolarmente in contatto con il medico.

I pazienti che assumono PREZISTA possono sviluppare eruzione cutanea. Raramente l'eruzione cutanea può divenire grave o potenzialmente rischiosa per la vita. Contatti il medico ogni volta che sviluppa un'eruzione cutanea.

Nei pazienti che assumono PREZISTA e raltegravir (per l'infezione da HIV), i rash (generalmente lievi o moderati) possono verificarsi più frequentemente che in pazienti che assumono ciascun medicinale separatamente.

### **Informi il medico in merito alla sua situazione PRIMA e DURANTE il trattamento**

Si assicuri di controllare i seguenti punti e comunichi al medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha avuto **problemi di fegato** in precedenza, inclusa l'infezione da epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della sua malattia epatica prima di decidere se somministrarle PREZISTA.
- Informi il medico se ha il **diabete**. PREZISTA può aumentare i livelli di zuccheri nel sangue.

- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (ad esempio ingrossamento dei linfonodi e febbre). In alcuni pazienti con stadio avanzato dell'infezione da HIV e una storia di infezione opportunistica, possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che consente all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza dare sintomi evidenti.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se ha l'**emofilia**. PREZISTA può aumentare il rischio di emorragie.
- Informi il medico se è **allergico ai sulfamidici** (utilizzati per trattare alcune infezioni).
- Informi il medico se nota qualche **problema di tipo muscoloscheletrico**. Alcuni pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato afflusso di sangue all'osso). Alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia possono essere la durata dell'uso degli antiretrovirali in associazione, l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunodepressione, un alto indice di massa corporea. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, dolori e fitte (specialmente all'anca, al ginocchio e alle spalle) e difficoltà dei movimenti. Se nota qualcuno di questi sintomi informi immediatamente il medico.

### **Anziani**

PREZISTA è stato somministrato ad un limitato numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Se appartiene a questo gruppo di età, consulti il medico, prima di assumere PREZISTA.

### **Bambini**

PREZISTA non è indicato per l'uso nei bambini sotto i 3 anni di età o che pesano meno di 15 kg (chilogrammi).

### **Altri medicinali e PREZISTA**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Esistono dei medicinali che **non devono essere associati** a PREZISTA. Sono stati elencati in precedenza sotto il titolo "**Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**".

Nella maggior parte dei casi, PREZISTA può essere associato a medicinali anti-HIV che appartengono a un'altra classe [ad esempio gli NRTI i (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), gli NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), gli antagonisti CCR5 e gli FI (inibitori della fusione)]. PREZISTA in associazione con ritonavir non è stato studiato con tutti gli PI (inibitori della proteasi) e non deve essere utilizzato con altri PI. In alcuni casi può essere necessario modificare la dose di altri medicinali. Quindi informi sempre il medico se sta assumendo altri medicinali anti-HIV e segua attentamente le istruzioni del medico su quali medicinali può assumere.

Gli effetti di PREZISTA possono essere ridotti se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Informi il medico se prende:

- *Fenobarbitale, fenitoina* (per prevenire attacchi epilettici)
- *Desametasone* (un corticosteroide)
- *Efavirenz* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Rifapentina, rifabutina* (medicinali per trattare alcune infezioni come la tubercolosi)
- *Saquinavir* (per trattare l'infezione da HIV).

Gli effetti di altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di PREZISTA e il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue. Informi il medico se assume:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramide, carvedilolo, felodipina, flecainide, lidocaina, metoprololo, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenone, timololo, verapamil* (per malattie del cuore), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere alterati.
- *Apixaban, dabigatran etexilato, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (per ridurre la coagulazione del sangue), perché sia l'effetto terapeutico che gli effetti indesiderati possono essere alterati.
- Contraccettivi ormonali a base di estrogeni o terapia ormonale sostitutiva. PREZISTA può ridurre la loro efficacia. Quando la terapia ormonale è usata a scopo contraccettivo, si raccomanda l'utilizzo di altri metodi anticoncezionali diversi dalla terapia ormonale.
- *Etinilestradiolo/drospirenone*. PREZISTA può aumentare il rischio di un incremento dei livelli di potassio dovuto al drospirenone.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (per abbassare i livelli di colesterolo). È possibile che aumenti il rischio di danno muscolare. Il medico valuterà quale medicinale per ridurre il livello di colesterolo è il più indicato per lei.
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (per ridurre l'attività del sistema immunitario), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.
- *Corticosteroidi compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, patologie infiammatorie cutanee, oculari, articolari e muscolari e altri tipi di patologie infiammatorie. Questi medicinali sono generalmente assunti per via orale, inalatoria, iniettiva o applicati sulla cute. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico degli effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
- *Buprenorfina/naloxone* (per trattare la dipendenza da oppioidi).
- *Salmeterolo* (per il trattamento dell'asma).
- *Artemetereale/lumefantrina* (una associazione di medicinali per il trattamento della malaria).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (per trattare il cancro).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per il trattamento di un disturbo del cuore o dei polmoni chiamato ipertensione arteriosa polmonare)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (per trattare l'infezione dell'epatite C).
- *Fentanil, ossicodone, tramadolo* (per il trattamento del dolore)
- *Fesoterodina, solifenacina* (per trattare disturbi urologici).

Il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue e il dosaggio di altri medicinali potrebbe essere modificato perché l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati di questi medicinali o di PREZISTA possono essere influenzati se associati. Informi il medico se assume:

- *Dabigatran etexilato, edoxaban, warfarin* (per ridurre la coagulazione del sangue)
- *Alfentanil* (forte antidolorifico iniettabile a breve durata d'azione che è usato per gli interventi chirurgici).
- *Digossina* (per il trattamento di alcuni disturbi del cuore).
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Itraconazolo, isavuconazolo, fluconazolo, posaconazolo, clotrimazolo* (per trattare le infezioni da funghi). Voriconazolo può essere assunto solo dopo valutazione da parte del medico
- *Rifabutina* (contro le infezioni batteriche).
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (per la disfunzione erettile o per la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone* (per il trattamento della depressione e dell'ansia).
- *Maraviroc* (per trattare l'infezione da HIV).
- *Metadone* (per trattare la dipendenza da oppiacei).
- *Carbamazepina, clonazepam* (per prevenire crisi epilettiche o per trattare alcuni tipi di dolore neuropatico).
- *Colchicina* (per il trattamento della gotta o della febbre Mediterranea familiare).



- *Bosentan* (per il trattamento della pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usato sotto forma di iniezione, zolpidem* (sedativi).
- *Perfenazina, risperidone, tioridazina* (per trattare condizioni psichiatriche).

Questo **non** è un elenco completo dei medicinali. Informi il medico su **tutti** i medicinali che sta assumendo.

### **PREZISTA con cibi e bevande**

Vedere paragrafo 3 “Come prendere PREZISTA”.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con ritonavir, a meno che non ricevano specifiche istruzioni dal medico. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con cobicistat.

Data la possibilità di effetti indesiderati nei lattanti, le donne non devono allattare se stanno ricevendo PREZISTA.

L’allattamento è sconsigliato nelle donne con infezione da HIV in quanto l’infezione può essere trasmessa al bambino nel latte materno. Se sta allattando, o pensa di allattare, ne parli con il medico il prima possibile.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non usi macchinari né guidi se avverte capogiri dopo l’assunzione di PREZISTA.

**Le compresse di PREZISTA contengono giallo tramonto FCF (E110)** che può causare reazioni allergiche.

### **PREZISTA contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

## **3. Come prendere PREZISTA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Anche se si sente meglio, non interrompa l’assunzione di PREZISTA e ritonavir senza parlarne con il medico.

Dopo l’inizio della terapia, non si deve modificare la dose, la forma di dosaggio o sospendere la terapia senza le istruzioni del medico.

### **Dose per gli adulti che non hanno mai assunto medicinali antiretrovirali (lo stabilirà il medico)**

Possono essere necessari dosaggi diversi di PREZISTA che non possono essere somministrati con queste compresse da 600 mg. Sono disponibili altre formulazioni di PREZISTA.

### **Dose per gli adulti che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (lo stabilirà il medico)**

Le dosi sono:

- 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir, due volte al giorno  
Oppure
- 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 100 milligrammi di ritonavir, una volta al giorno. Le compresse da 400 milligrammi e 800 milligrammi di

PREZISTA devono essere usate solo per costruire il regime da 800 milligrammi una volta al giorno.

Discuta con il medico qual è la dose più corretta.

### ***Istruzioni per gli adulti***

- Assuma PREZISTA sempre con ritonavir. PREZISTA non agisce adeguatamente senza ritonavir
- Al mattino assuma 1 compressa da 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir
- Alla sera assuma 1 compressa da 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir
- Assuma PREZISTA con il cibo. PREZISTA non agisce adeguatamente senza cibo. Il tipo di cibo assunto non è importante
- Ingoi le compresse con una bevanda come acqua o latte.
- PREZISTA 75 milligrammi, 150 milligrammi compresse e 100 milligrammi per millilitro sospensione orale sono state sviluppate per l'uso nei bambini, ma possono essere usate in alcuni casi anche negli adulti.

### **Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo pari ad almeno 15 chilogrammi che non hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

Il medico calcolerà di volta in volta la giusta dose giornaliera sulla base del peso corporeo del bambino (vedere tabella seguente). Questa dose non deve eccedere la dose raccomandata per gli adulti, che è di 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno. Il medico la informerà su quante compresse di PREZISTA e quanto ritonavir (capsule, compresse o soluzione) deve prendere il bambino.

<b>Peso</b>	<b>Una dose di PREZISTA è</b>	<b>Una dose di ritonavir<sup>a</sup> è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
tra 30 e 40 chilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
più di 40 chilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 milligrammi per millilitro

### **Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni e di peso corporeo pari ad almeno 15 kg (chilogrammi) che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

Il medico calcolerà la dose adatta sulla base del peso del bambino (vedere tabella seguente). Il medico stabilirà se è appropriata per il bambino la dose di una volta al giorno o quella di due volte al giorno. Questa dose non deve eccedere la dose raccomandata per gli adulti, che è di 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno o 800 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno.

Il medico la informerà su quante compresse di PREZISTA e quanto ritonavir (capsule, compresse o soluzione) deve prendere il bambino.

Sono disponibili compresse di dosaggio più basso per raggiungere lo schema di dosaggio appropriato. È anche disponibile PREZISTA sospensione orale. Il medico deciderà se PREZISTA compresse o sospensione orale è adatto al bambino.

Dose due volte al giorno

<b>Peso corporeo</b>	<b>Una dose è</b>
tra 15 e 30 chilogrammi	375 milligrammi di PREZISTA + 50 milligrammi di ritonavir due volte al giorno
tra 30 e 40 chilogrammi	450 milligrammi di PREZISTA + 60 milligrammi di ritonavir due volte al giorno
più di 40 chilogrammi*	600 milligrammi di PREZISTA + 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno

\* Per i bambini di età uguale o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 chilogrammi, il medico determinerà se può essere usato PREZISTA 800 milligrammi una volta al giorno. Questo non può essere somministrato con le compresse da 600 milligrammi. Sono disponibili altri dosaggi di PREZISTA.

#### Dose una volta al giorno

Peso	Una dose di PREZISTA è	Una dose di ritonavir <sup>a</sup> è
tra 15 e 30 chilogrammi	600 milligrammi	100 milligrammi
tra 30 e 40 chilogrammi	675 milligrammi	100 milligrammi
più di 40 chilogrammi	800 milligrammi	100 milligrammi

<sup>a</sup> ritonavir soluzione orale: 80 milligrammi per millilitro

#### Istruzioni per bambini

- Il bambino deve sempre assumere PREZISTA insieme a ritonavir. PREZISTA non può agire efficacemente senza ritonavir.
- Il bambino deve assumere le dosi appropriate di PREZISTA e ritonavir due volte al giorno o una volta al giorno. Se PREZISTA è prescritto due volte al giorno il bambino deve prendere una dose al mattino ed una dose alla sera. Il medico determinerà quale regime è più appropriato per il bambino.
- Il bambino deve assumere PREZISTA con il cibo. PREZISTA non può agire efficacemente senza cibo. Il tipo di cibo non ha alcuna importanza.
- Il bambino deve ingoiare le compresse con una bevanda come acqua o latte.
- PREZISTA 75 milligrammi e 150 milligrammi compresse e 100 milligrammi/millilitro sospensione orale sono state sviluppate per l'uso in bambini che pesano meno di 40 chilogrammi ma possono essere utilizzate anche in altri casi.

#### Rimozione del tappo a prova di bambino



Il flacone di plastica viene fornito con un tappo a prova di bambino e deve essere aperto come segue:

- Spingere il tappo di plastica verso il basso e ruotarlo in senso antiorario.
- Rimuovere il tappo svitato.

#### Se prende più PREZISTA di quanto deve

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

#### Se dimentica di prendere PREZISTA

Se se ne accorge **entro 6 ore**, deve prendere la dose dimenticata immediatamente. Prenda sempre le compresse insieme a ritonavir e al cibo. Se se ne accorge **dopo 6 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

#### In caso di vomito dopo aver preso PREZISTA e ritonavir

In caso di vomito **entro 4 ore** dall'assunzione del medicinale, deve prendere un'altra dose di PREZISTA e ritonavir con il cibo il prima possibile. Se il vomito si manifesta **più di 4 ore** dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che prenda un'altra dose di PREZISTA e ritonavir fino all'orario abitualmente previsto per la dose successiva.

Contatti il medico **in caso di dubbi** su cosa fare se dimentica una dose oppure vomita.

#### Non interrompa il trattamento con PREZISTA senza rivolgersi prima al medico

I medicinali anti-HIV possono farla sentire meglio. Non smetta di prendere PREZISTA, anche se si sente meglio. Si rivolga prima al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Informi il medico se sviluppa uno dei seguenti effetti indesiderati**

Sono stati segnalati problemi al fegato che occasionalmente possono essere gravi. Il medico dovrà effettuare degli esami del sangue prima di iniziare PREZISTA. Se ha l'epatite B o C cronica, il medico deve controllare con più frequenza i suoi esami del sangue perché si ha una maggiore probabilità di sviluppare problemi al fegato. Parli con il medico circa i segni e sintomi di problemi al fegato. Questi possono includere ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urine scure (colore del tè), feci chiare (movimenti intestinali), nausea, vomito, perdita di appetito, o dolore, indolenzimento o dolore e disagio sul lato destro sotto le costole.

Eruzioni cutanee (più frequente quando usato in associazione con raltegravir), prurito. Queste eruzioni sono di solito di grado leggero - moderato. Un'eruzione cutanea può essere anche il sintomo di una situazione più grave e rara. È quindi importante che consulti il medico in caso sviluppi un'eruzione cutanea. Il medico le consiglierà come trattare i sintomi o se PREZISTA debba essere sospeso.

Altri effetti indesiderati gravi erano diabete (comune) e infiammazione del pancreas (non comune).

Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 paziente su 10)

- diarrea

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 paziente su 10)

- vomito, nausea, dolore o distensione addominale, dispepsia (difficoltà digestive), gas intestinali
- mal di testa, affaticamento, capogiri, sonnolenza, intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi, perdita di forza, difficoltà nell'addormentarsi

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 paziente su 100)

- dolore toracico, variazioni nell'elettrocardiogramma, battiti cardiaci rapidi
- sensibilità cutanea diminuita o anormale, sensazione di formicolio, disturbi dell'attenzione, perdita di memoria, difficoltà di equilibrio
- difficoltà di respiro, tosse, sangue dal naso, irritazione della gola
- infiammazione dello stomaco o bocca, bruciori di stomaco, conati di vomito, secchezza della bocca, malessere addominale, stipsi, eruttazione
- insufficienza renale, calcoli renali, difficoltà ad urinare, minzione frequente o eccessiva, a volte notturna
- orticaria, forte gonfiore della pelle e di altri tessuti (specialmente labbra e occhi), eczema, sudorazione eccessiva, sudorazione notturna, perdita di capelli, acne, pelle desquamata, pigmentazione delle unghie
- dolori muscolari, crampi muscolari o debolezza, dolori alle estremità, osteoporosi
- rallentamento della funzionalità tiroidea. Questo può essere dimostrato tramite esame del sangue.
- pressione del sangue alta, vampate
- occhi arrossati o secchi
- febbre, gonfiore delle gambe per accumulo di liquidi, malessere, brividi, sensazioni anomale, irritabilità, dolore
- sintomi di infezione, herpes simplex
- disfunzione erettile (problemi di erezione), ingrossamento del seno
- disturbi del sonno, sonnolenza, depressione, ansia, sogni alterati, diminuzione del desiderio sessuale

Effetti indesiderati rari (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- una reazione chiamata DRESS [eruzione cutanea grave che può essere accompagnata da febbre, stanchezza, gonfiore del viso o dei linfonodi, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi del sangue), effetti sul fegato, reni o polmoni]
- infarto cardiaco, battito cardiaco lento, palpitazioni
- disturbi della vista
- brividi, sensazione di malessere
- una sensazione di confusione o disorientamento, umore alterato, irrequietezza
- svenimento, crisi epilettiche, cambiamento o perdita del gusto
- afte della bocca, perdita di sangue con il vomito, infiammazione delle labbra, labbra secche, lingua patinata
- naso che cola
- lesioni della pelle, pelle secca
- rigidità dei muscoli o delle articolazioni, dolore articolare con o senza infiammazione
- cambiamenti di alcuni valori delle cellule del sangue o chimici. Questi possono essere visualizzati negli esami del sangue e/o dell'urine. Il medico le spiegherà questi risultati. Esempi sono: aumento di alcuni globuli bianchi del sangue
- deposito di cristalli di darunavir nel rene con conseguente patologia renale.

Alcuni effetti indesiderati sono tipici dei medicinali anti-HIV della stessa famiglia di PREZISTA.

Sono i seguenti:

- dolore muscolare, fragilità o debolezza. In casi rari questi disturbi muscolari sono stati gravi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare PREZISTA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene PREZISTA**

- Il principio attivo è darunavir. Ogni compressa contiene 600 milligrammi di darunavir etanolato.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato. Il rivestimento contiene polivinile alcool parzialmente idrolizzato, macrogol 3350, titanio biossido (E171), talco, giallo tramonto FCF (E110).

### **Descrizione dell'aspetto di PREZISTA e contenuto della confezione**

Compressa rivestita con film arancione ovale, con l'indicazione TMC da un lato e 600MG dall'altro. 60 compresse in un flacone di plastica.

PREZISTA è disponibile anche come compresse rivestite con film da 75 milligrammi, 150 milligrammi, 400 milligrammi e 800 milligrammi e 100 milligrammi /millilitro sospensione orale.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**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 Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### PREZISTA 800 mg compresse rivestite con film darunavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è PREZISTA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA
3. Come prendere PREZISTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PREZISTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è PREZISTA e a cosa serve**

##### **Che cos'è PREZISTA**

PREZISTA contiene il principio attivo darunavir. PREZISTA è un medicinale antiretrovirale, impiegato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della proteasi. PREZISTA agisce riducendo la quantità di HIV nell'organismo, migliorando il sistema immunitario e riducendo il rischio di sviluppo delle malattie correlate all'infezione da HIV.

##### **A che cosa serve**

PREZISTA 800 milligrammi compresse è impiegato nel trattamento degli adulti e dei bambini (di età di 3 anni o superiore, e peso corporeo di almeno 40 chilogrammi) affetti da infezione da HIV che

- non hanno utilizzato altri medicinali antiretrovirali in precedenza.
- In alcuni pazienti che hanno già usato medicinali antiretrovirali in precedenza (il medico determinerà a chi somministrarlo)

PREZISTA deve essere preso in associazione a cobicistat o ad una dose bassa di ritonavir e ad altri medicinali anti-HIV. Il medico discuterà con lei della associazione di medicinali migliore per lei.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere PREZISTA**

##### **Non prenda PREZISTA**

- Se è **allergico** a darunavir, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a cobicistat o ritonavir.
- Se ha **gravi problemi di fegato (epatici)**. Chieda consiglio al medico, se non è sicuro della gravità della malattia al fegato. È possibile che occorra effettuare ulteriori analisi.

Informi il suo medico di **tutti** i farmaci che assume, inclusi i medicinali assunti per via orale, inalati, assunti per via iniettiva o applicati sulla cute.

##### **Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**

Se sta assumendo uno di questi medicinali, chieda al medico come passare ad un altro medicinale.



<b>Medicinale</b>	<b>Scopo del medicinale</b>
<i>Avanafil</i>	per il trattamento della disfunzione erettile
<i>Astemizolo o terfenadina</i>	per il trattamento dei sintomi allergici
<i>Triazolam e midazolam orale (preso per bocca)</i>	utilizzato per favorire il sonno e/o ridurre l'ansia
<i>Cisapride</i>	per il trattamento di alcuni disturbi dello stomaco
<i>Colchicina (se ha problemi ai reni e/o al fegato)</i>	per il trattamento della gotta o della febbre Mediterranea familiare
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo</i>	per il trattamento di disturbi psichiatrici
<i>Alcaloidi della segale cornuta come ergotamina, diidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	per il trattamento della cefalea emicrania
<i>Amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina</i>	per il trattamento di alcuni problemi cardiaci, ad esempio anomalie del battito cardiaco
<i>Lovastatina, simvastatina e lomitapide</i>	per abbassare i livelli di colesterolo
<i>Rifampicina</i>	per il trattamento di alcune infezioni, come la tubercolosi
Associazione di <i>lopinavir/ritonavir</i>	questo medicinale anti-HIV appartiene alla stessa classe di PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	per trattare l'infezione da epatite C
<i>Alfuzosina</i>	per trattare l'ipertrofia prostatica
<i>Sildenafil</i>	per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare
<i>Ticagrelor</i>	per aiutare a bloccare l'aggregazione delle piastrine nel trattamento dei pazienti con una storia di attacco cardiaco
<i>Naloxegol</i>	per trattare la costipazione indotta dagli oppioidi
<i>Dapoxetina</i>	per trattare l'eiaculazione precoce
<i>Domperidone</i>	per trattare nausea e vomito

Non associare PREZISTA con prodotti contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere PREZISTA.

PREZISTA non è una cura per l'infezione da HIV.

Le persone che assumono PREZISTA possono anche sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Occorre tenersi regolarmente in contatto con il medico.

I pazienti che assumono PREZISTA possono sviluppare eruzione cutanea. Raramente l'eruzione cutanea può divenire grave o potenzialmente rischiosa per la vita. Contatti il medico ogni volta che sviluppa un'eruzione cutanea.

Nei pazienti che assumono PREZISTA e raltegravir (per l'infezione da HIV), i rash (generalmente lievi o moderati) possono verificarsi più frequentemente che in pazienti che assumono ciascun medicinale separatamente.

### **Informi il medico in merito alla sua situazione PRIMA e DURANTE la terapia**

Si assicuri di controllare i seguenti punti e comunichi al medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha avuto **problemi di fegato** in precedenza, inclusa l'infezione da epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della sua malattia epatica prima di decidere se somministrarle PREZISTA.
- Informi il medico se ha il **diabete**. PREZISTA può aumentare i livelli di zuccheri nel sangue.
- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (ad esempio ingrossamento dei linfonodi e febbre). In alcuni pazienti con stadio avanzato dell'infezione da

HIV e una storia di infezione opportunistica, possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento anti-HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che consente all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza dare sintomi evidenti.

- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se ha l'**emofilia**. PREZISTA può aumentare il rischio di emorragie.
- Informi il medico se è **allergico ai sulfamidici** (utilizzati per trattare alcune infezioni).
- Informi il medico se nota qualche **problema di tipo muscoloscheletrico**. Alcuni pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato afflusso di sangue all'osso). Alcuni dei molti fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia possono essere la durata dell'uso degli antiretrovirali in associazione, l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunodepressione, un alto indice di massa corporea. Segni di osteonecrosi sono gonfiore delle articolazioni, dolori e fitte (specialmente dell'anca, del ginocchio e spalle) e difficoltà dei movimenti. Se nota qualcuno di questi sintomi informi immediatamente il medico.

### **Anziani**

PREZISTA è stato somministrato ad un limitato numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Se appartiene a questo gruppo di età, consulti il medico, prima di assumere PREZISTA.

### **Bambini e adolescenti**

PREZISTA 800 milligrammi compresse non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore ai 3 anni o con peso corporeo inferiore ai 40 chilogrammi.

### **Altri medicinali e PREZISTA**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

Esistono dei medicinali che **non devono essere associati** a PREZISTA. Sono stati elencati in precedenza sotto il titolo "**Non associ PREZISTA a nessuno dei seguenti medicinali**".

Nella maggior parte dei casi, PREZISTA può essere associato a medicinali anti-HIV che appartengono a un'altra classe [ad esempio gli NRTI (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa), gli NNRTI (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), gli antagonisti CCR5 e gli FI (inibitori della fusione)]. PREZISTA in associazione con cobicistat o ritonavir non è stato studiato con tutti gli PI (inibitori della proteasi) e non deve essere utilizzato con gli altri PI dell'HIV. In alcuni casi può essere necessario modificare la dose di altri medicinali. Quindi informi sempre il medico se sta assumendo altri medicinali anti-HIV e segua attentamente le istruzioni del medico su quali medicinali può assumere.

Gli effetti di PREZISTA possono essere ridotti se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Informi il medico se prende:

- *Fenobarbitale, fenitoina* (per prevenire attacchi epilettici).
- *Desametasone* (un corticosteroide).
- *Efavirenz* (per trattare l'infezione da HIV).
- *Rifapentina, rifabutina* (medicinali per trattare alcune infezioni come la tubercolosi).
- *Saquinavir* (per trattare l'infezione da HIV).

Gli effetti di altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di PREZISTA e il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue. Informi il medico se assume:

- *Amlodipina, diltiazem, disopiramide, carvedilolo, felodipina, flecainide, lidocaina, metoprololo, mexiletina, nifedipina, nicardipina, propafenone, timololo, verapamil* (per malattie del cuore), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere alterati.
- *Apixaban, dabigatran etexilato, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (per ridurre la coagulazione del sangue), perché sia l'effetto terapeutico che gli effetti indesiderati possono essere alterati.
- Contraccettivi ormonali a base di estrogeni o terapia ormonale sostitutiva. PREZISTA può ridurre la loro efficacia. Quando la terapia ormonale è usata a scopo contraccettivo, si raccomanda l'uso di altri metodi anticoncezionali diversi dalla terapia ormonale.
- *Etinilestradiolo/drospirenone*. PREZISTA può aumentare il rischio di un incremento dei livelli di potassio dovuto al drospirenone.
- *Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina* (per abbassare i livelli di colesterolo). È possibile che aumenti il rischio di danno muscolare. Il medico valuterà quale medicinale per ridurre il livello di colesterolo è il più indicato per lei.
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (per ridurre l'attività del sistema immunitario), poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.
- *Corticosteroidi compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, patologie infiammatorie cutanee, oculari, articolari e muscolari e altri tipi di patologie infiammatorie. Questi medicinali sono generalmente assunti per via orale, inalatoria, iniettiva o applicati sulla cute. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico degli effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.
- *Buprenorfina/naloxone* (per trattare la dipendenza da oppioidi).
- *Salmeterolo* (per il trattamento dell'asma).
- *Artemetere/lumefantrina* (una associazione di medicinali per il trattamento della malaria).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecano, nilotinib, vinblastina, vincristina* (per trattare il cancro)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per il trattamento di un disturbo del cuore o dei polmoni chiamato ipertensione arteriosa polmonare).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (per trattare l'infezione dell'epatite C).
- *Fentanil, ossicodone, tramadolo* (per il trattamento del dolore)
- *Fesoterodina, solifenacina* (per trattare disturbi urologici).

Il suo medico potrebbe richiedere ulteriori esami del sangue e il dosaggio di altri medicinali potrebbe essere modificato perché l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati di questi medicinali o di PREZISTA possono essere influenzati se associati. Informi il medico se assume:

- *Dabigatran etexilato, edoxaban, warfarin* (per ridurre la coagulazione del sangue)
- *Alfentanil* (forte antidolorifico iniettabile a breve durata d'azione che è usato per gli interventi chirurgici).
- *Digossina* (per il trattamento di alcuni disturbi del cuore).
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Itraconazolo, isavuconazolo, fluconazolo, posaconazolo, clotrimazolo* (per trattare le infezioni da funghi). Voriconazolo può essere assunto solo dopo valutazione da parte del medico
- *Rifabutina* (contro le infezioni batteriche).
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (per la disfunzione erettile o per la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone* (per il trattamento della depressione e dell'ansia).
- *Maraviroc* (per trattare l'infezione da HIV).
- *Metadone* (per trattare la dipendenza da oppiacei).
- *Carbamazepina, clonazepam* (per prevenire crisi epilettiche o per trattare alcuni tipi di dolore neuropatico).
- *Colchicina* (per trattare la gotta o la febbre Mediterranea familiare).

- *Bosentan* (per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam quando usato sotto forma di iniezione, zolpidem* (sedativi).
- *Perfenazina, risperidone, tioridazina* (per trattare condizioni psichiatriche).
- *Metformina* (per trattare il diabete di tipo 2).

Questo **non** è un elenco completo dei medicinali. Informi il medico su **tutti** i medicinali che sta assumendo.

### **PREZISTA con cibi e bevande**

Vedere paragrafo 3 “Come prendere PREZISTA”.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza o se sta pianificando una gravidanza. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con ritonavir, a meno che non ricevano specifiche istruzioni dal medico. Le donne in gravidanza non dovrebbero assumere PREZISTA con cobicistat.

Data la possibilità di effetti indesiderati nei lattanti, le donne non devono allattare se stanno ricevendo PREZISTA.

L’allattamento è sconsigliato nelle donne con infezione da HIV in quanto l’infezione può essere trasmessa al bambino nel latte materno. Se sta allattando, o pensa di allattare, ne parli con il medico il prima possibile.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non usi macchinari né guidi se avverte capogiri dopo l’assunzione di PREZISTA.

### **PREZISTA contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”

## **3. Come prendere PREZISTA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Anche se si sente meglio, non interrompa l’assunzione di PREZISTA e cobicistat o ritonavir senza parlarne con il medico.

Dopo che la terapia è stata iniziata, la dose o la forma di dosaggio non devono essere cambiati o la terapia non deve essere interrotta senza istruzioni da parte del medico.

Le compresse da 800 milligrammi di PREZISTA sono destinate solamente per l’uso giornaliero.

### **Dose per gli adulti che non hanno assunto farmaci antiretrovirali in precedenza (il medico valuterà questo aspetto)**

La dose normale di PREZISTA è 800 milligrammi (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) una volta al giorno. Deve assumere PREZISTA ogni giorno e sempre insieme a 150 milligrammi di cobicistat o 100 milligrammi di ritonavir e con il cibo. PREZISTA non può funzionare al meglio senza cobicistat o ritonavir e senza cibo. Deve fare un pasto o uno spuntino nei 30 minuti precedenti l’assunzione di PREZISTA e cobicistat o ritonavir. Il tipo di cibo è indifferente. Anche se si sente meglio, non smetta di assumere PREZISTA e cobicistat o ritonavir prima di aver parlato con il medico.

### **Istruzioni per gli adulti**

- Assuma una compressa da 800 milligrammi alla stessa ora, una volta al giorno, tutti i giorni

- Assuma PREZISTA sempre con 150 milligrammi di cobicistat o 100 milligrammi di ritonavir
- Assuma PREZISTA con il cibo
- Inghiotta la compressa con una bevanda come acqua o latte
- Assuma le altre medicine per l'HIV utilizzate in associazione con PREZISTA e cobicistat o ritonavir seguendo le istruzioni del medico
- PREZISTA 100 milligrammi per millilitro sospensione orale è stato sviluppato per l'uso nei bambini, ma può essere usato in alcuni casi anche negli adulti.

**Adulti che hanno già assunto antiretrovirali in precedenza (il medico valuterà questo aspetto)**

**La dose è:**

- 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 150 milligrammi di cobicistat o 100 milligrammi di ritonavir una volta al giorno  
Oppure
- 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno

Discuta con il medico qual è la dose più corretta.

**Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni con ritonavir e di età uguale o superiore a 12 anni con cobicistat, di peso corporeo superiore a 40 chilogrammi che non hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

- La dose abituale di PREZISTA è 800 milligrammi una volta al giorno (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 100 mg di ritonavir o a 150 milligrammi di cobicistat una volta al giorno.

**Dose per bambini di età uguale o superiore a 3 anni con ritonavir e di età uguale o superiore a 12 anni con cobicistat, di peso corporeo superiore a 40 chilogrammi che hanno assunto in precedenza medicinali antiretrovirali (il medico del bambino determinerà questa condizione)**

La dose è sia:

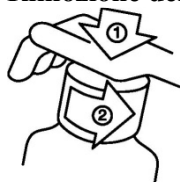
- 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) insieme a 100 milligrammi di ritonavir o a 150 milligrammi di cobicistat una volta al giorno.  
oppure
- 600 milligrammi di PREZISTA insieme a 100 milligrammi di ritonavir due volte al giorno.

Discuta con il medico qual è la dose più corretta.

**Istruzioni per i bambini di età uguale o superiore ai 3 anni con ritonavir e di età uguale o superiore a 12 anni con cobicistat, di peso corporeo superiore a 40 chilogrammi**

- Prenda 800 milligrammi di PREZISTA (2 compresse contenenti 400 milligrammi di PREZISTA o 1 compressa contenente 800 milligrammi di PREZISTA) allo stesso tempo, una volta al giorno, ogni giorno.
- Prenda PREZISTA sempre insieme a 100 milligrammi di ritonavir o a 150 milligrammi di cobicistat.
- Prenda PREZISTA con il cibo.
- Deglutisca le compresse insieme ad una bevanda come acqua o latte.
- Prenda le altre medicine per l'HIV usate in associazione a PREZISTA e ritonavir o cobicistat come raccomandato dal medico.

**Rimozione del tappo a prova di bambino**



Il flacone di plastica viene fornito con un tappo a prova di bambino e deve essere aperto come segue:

- Spingere il tappo di plastica verso il basso e ruotarlo in senso antiorario.
- Rimuovere il tappo svitato.

### **Se prende più PREZISTA di quanto deve**

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Se dimentica di prendere PREZISTA**

Se se ne accorge **entro 12 ore**, deve prendere le compresse immediatamente. Prenda sempre le compresse insieme a cobicistat o ritonavir e al cibo. Se se ne accorge **dopo 12 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### **In caso di vomito dopo aver preso PREZISTA e cobicistat o ritonavir**

In caso di vomito **entro 4 ore** dall'assunzione del medicinale, deve prendere un'altra dose di PREZISTA e cobicistat o ritonavir con il cibo il prima possibile. Se il vomito si manifesta **più di 4 ore** dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che prenda un'altra dose di PREZISTA e cobicistat o ritonavir fino all'orario abitualmente previsto per la dose successiva.

Contatti il medico **in caso di dubbi** su cosa fare se dimentica una dose oppure vomita.

### **Non interrompa il trattamento con PREZISTA senza rivolgersi prima al medico**

I medicinali anti-HIV possono farla sentire meglio. Non smetta di prendere PREZISTA, anche se si sente meglio. Si rivolga prima al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Informi il medico se sviluppa uno dei seguenti effetti indesiderati**

Sono stati segnalati problemi al fegato che occasionalmente possono essere gravi. Il medico dovrà effettuare degli esami del sangue prima di iniziare PREZISTA. Se ha l'epatite B o C cronica, il medico deve controllare con più frequenza i suoi esami del sangue perché si ha una maggiore probabilità di sviluppare problemi al fegato. Parli con il medico circa i segni e sintomi di problemi al fegato. Questi possono includere ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urine scure (colore del tè), feci chiare (movimenti intestinali), nausea, vomito, perdita di appetito, o dolore, indolenzimento o dolore e disagio sul lato destro sotto le costole.

Eruzioni cutanee (più frequente quando usato in associazione con raltegravir), prurito. Queste eruzioni sono di solito di grado leggero - moderato. Un'eruzione cutanea può essere anche il sintomo di una situazione più grave e rara. È quindi importante che consulti il medico in caso sviluppi un'eruzione cutanea. Il medico le consiglierà come trattare i sintomi o se PREZISTA debba essere sospeso.

Altri effetti indesiderati gravi erano diabete (comune) e infiammazione del pancreas (non comune).

Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 paziente su 10)

- diarrea

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 paziente su 10)

- vomito, nausea, dolore o distensione addominale, dispepsia (difficoltà digestive), gas intestinali

- mal di testa, stanchezza, capogiri, sonnolenza, intorpidimento, formicolio o dolore alle mani o ai piedi, perdita di forza, difficoltà nell'addormentarsi

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 paziente su 100)

- dolore toracico, variazioni nell'elettrocardiogramma, battiti cardiaci rapidi
- sensibilità cutanea diminuita o anormale, sensazione di formicolio, disturbi dell'attenzione, perdita di memoria, difficoltà di equilibrio
- difficoltà di respiro, tosse, sangue dal naso, irritazione della gola
- infiammazione dello stomaco o bocca, bruciori di stomaco, conati di vomito, secchezza della bocca, malessere addominale, stipsi, eruttazione
- insufficienza renale, calcoli renali, difficoltà ad urinare, minzione frequente o eccessiva, a volte notturna
- orticaria, forte gonfiore della pelle e di altri tessuti (specialmente labbra e occhi), eczema, sudorazione eccessiva, sudorazione notturna, perdita di capelli, acne, pelle desquamata, pigmentazione delle unghie
- dolori muscolari, crampi muscolari o debolezza, dolori alle estremità, osteoporosi
- rallentamento della funzionalità tiroidea. Questo può essere dimostrato tramite esame del sangue.
- pressione del sangue alta, vampate
- occhi arrossati o secchi
- febbre, gonfiori delle gambe per accumulo di liquidi, malessere, brividi, sensazioni anomale, irritabilità, dolore
- sintomi di infezione, herpes simplex
- disfunzione erettile (problemi di erezione), ingrossamento del seno
- disturbi del sonno, sonnolenza, depressione, ansia, sogni alterati, diminuzione del desiderio sessuale

Effetti indesiderati rari (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- una reazione chiamata DRESS [eruzione cutanea grave che può essere accompagnata da febbre, stanchezza, gonfiore del viso o dei linfonodi, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi del sangue), effetti sul fegato, reni o polmoni]
- infarto cardiaco, battito cardiaco lento, palpitazioni
- disturbi della vista
- brividi, sensazione di malessere
- una sensazione di confusione o disorientamento, umore alterato, irrequietezza
- svenimento, crisi epilettiche, cambiamento o perdita del gusto
- afte della bocca, perdita di sangue con il vomito, infiammazione delle labbra, labbra secche, lingua patinata
- naso che cola
- lesioni della pelle, pelle secca
- rigidità dei muscoli o delle articolazioni, dolore articolare con o senza infiammazione
- cambiamenti di alcuni valori delle cellule del sangue o chimici. Questi possono essere visualizzati negli esami del sangue e/o dell'urine. Il medico le spiegherà questi risultati. Esempi sono: aumento di alcuni globuli bianchi del sangue
- deposito di cristalli di darunavir nel rene con conseguente patologia renale.

Alcuni effetti indesiderati sono tipici dei medicinali anti-HIV della stessa famiglia di PREZISTA.

Sono i seguenti:

- dolore muscolare, fragilità o debolezza. In casi rari questi disturbi muscolari sono stati gravi.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare PREZISTA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene PREZISTA

- Il principio attivo è darunavir. Ogni compressa contiene 800 milligrammi di darunavir etanolato.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, crospovidone, magnesio stearato, ipromellosa. Il rivestimento contiene polivinile alcool parzialmente idrolizzato, macrogol 3350, titanio biossido (E171), talco, ferro ossido rosso (E172).

### Descrizione dell'aspetto di PREZISTA e contenuto della confezione

Compressa rivestita con film rosso scuro ovale, con l'indicazione T da un lato e 800 dall'altro. 30 compresse in un flacone di plastica. Le compresse di PREZISTA 800 milligrammi sono disponibili in confezioni contenenti un flacone o tre flaconi per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

PREZISTA è disponibile anche come compresse rivestite con film da 75 milligrammi, 150 milligrammi, 400 milligrammi e 600 milligrammi e 100 milligrammi /millilitro sospensione orale.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com



**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +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

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.