

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PREZISTA 100 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 100 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 3,43 mg/ml metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Balta arba beveik balta neskaidri suspensija

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų, o taip pat vyresnių kaip 3 metų ir ne mažiau nei 15 kg sveriančių vaikų populiacijos pacientų, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijos gydymas PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze ir derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiųjų ir paauglių (12 metų ir vyresnių, sveriančių mažiausiai 40 kg) žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijos gydymas PREZISTA kartu su kobicistatu ir derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 skyrių).

Sprendžiant, ar pradėti gydyti pacientus PREZISTA kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, reikia atidžiai išnagrinėti kiekvieno paciento ankstesnį gydymą ir su skirtingų vaistinių preparatų vartojimu susijusias būdingas viruso mutacijas. Gydymas PREZISTA turi būti skiriamas, atsižvelgiant į genotipinio ar fenotipinio tyrimo rezultatus (jei tai atliekama) ir paciento ankstesnį gydymą (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ŽIV infekcijos gydymo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas. Pradėjus gydymą PREZISTA, pacientams reikia patarti, kad nekeistų dozavimo, preparato formos ir nenutrauktų gydymo nepasitarę su sveikatos priežiūros specialistu.

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojami kaip farmakokinetikos stiprikliai. Todėl darunaviro kontraindikacijos ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar ši medžiaga sustiprinama ritonaviru, ar kobicistatu (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Dozavimas

PREZISTA visada reikia vartoti per burną kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro, stiprinančio farmakokinetiką, doze ir taip pat kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Taigi prieš pradedant gydyti PREZISTA, reikia susipažinti su kobicistato arba atitinkamai su ritonaviro preparato charakteristikų santrauka. Kobicistatas nėra skirtas vartoti du kartus per parą arba vartoti vaikų populiacijai jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir sveriantiems mažiau kaip 40 kg.

Suaugusieji pacientai, kuriems ARG netaikytas

Rekomenduojamoji PREZISTA dozė yra 800 mg vieną kartą per parą, vartojama kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą arba 100 mg ritonaviro doze vieną kartą per parą valgant.

Suaugusieji pacientai, kuriems taikytas ARG

Rekomenduojamoji PREZISTA dozė yra 600 mg du kartus per parą, vartojama kartu su 100 mg ritonaviro doze du kartus per parą valgant.

Pagal planą 800 mg vieną kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą arba 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą valgant galima gydyti pacientus, kurie pirmiau buvo gydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, bet neturi su mutacijomis susijusio atsparumo darunavirui (DRV-ASM)* ir kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje < 100 000 kopijų/ml, o CD4+ ląstelių kiekis ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$, galima taikyti dozavimo planą.

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

Jei ŽIV-1 genotipavimo atlikti neįmanoma, rekomenduojama PREZISTA dozė yra 600 mg du kartus per parą, vartojama kartu su 100 mg ritonaviro doze du kartus per parą valgant.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems ARG netaikytas (nuo 3 iki 17 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kg)

PREZISTA vartojamo kartu su ritonaviru arba kobicistatu valgio metu dozavimas vaikų populiacijos pacientams pagal kūno masę pateiktas žemiau esančioje lentelėje. Kobicistato dozė, kuri turi būti vartojama kartu su PREZISTA, jaunesniems nei 12 metų vaikams nenustatyta.

Rekomenduojama PREZISTA ir ritonaviro^a arba kobicistato^b dozė negydytiems vaikų populiacijos pacientams (nuo 3 iki 17 metų)	
Kūno svoris (kg)	Dozė (vieną kartą per parą valgant)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviro (vieną kartą per parą)
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviro (vieną kartą per parą)
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviro (vieną kartą per parą) arba 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tabletė) kobicistato ^b (vieną kartą per parą)

^a Ritonaviro geriamas tirpalas: 80 mg/ml.

^b 12 metų ir vyresni paaugliai.

^c Suapvalinta, kad būtų patogiau dozuoti suspensiją.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems taikytas ARG (nuo 3 iki 17 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kg)

Paprastai rekomenduojama vartoti PREZISTA du kartus per parą kartu su ritonaviru, valgant.

Galima taikyti dozavimo planą, pagal kurį PREZISTA, vartojant vieną kartą per parą kartu su ritonaviru arba kobicistatu valgio metu, galima gydyti pacientus, kurie pirmiau buvo gydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, bet neturi su mutacijomis susijusio atsparumo darunavirui (DRV-ASM)* ir kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje < 100 000 kopijų/ml, o CD4+ ląstelių kiekis ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$.

* DRV ASM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V ir L89V.

PREZISTA vartojamo kartu su ritonaviru arba kobicistatu dozavimas vaikų populiacijos pacientams pagal kūno masę pateiktas žemiau esančioje lentelėje. Rekomenduojama PREZISTA dozė, kurią reikia vartoti kartu su maža ritonaviro doze, negali būti didesnė už suaugusiesiems rekomenduojamą dozę (600/100 mg du kartus per parą arba 800/100 mg vieną kartą per parą). PREZISTA, vartojamo kartu su kobicistatu, dozė 12 metų ir vyresniems paaugliams bei sveriantiems mažiausiai 40 kg yra

800/150 mg vieną kartą per parą valgio metu. Kobicistato dozė, kuri turi būti vartojama kartu su PREZISTA, jaunesniems nei 12 metų vaikams nenustatyta.

Rekomenduojama PREZISTA ir ritonaviro^a arba kobicistato^b dozė gydytiems vaikų populiacijos pacientams (nuo 3 iki 17 metų)		
Kūno svoris (kg)	Dozė (vieną kartą per parą valgant)	Dozė (du kartus per parą valgant)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviro (vieną kartą per parą)	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonaviro (du kartus per parą)
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviro (vieną kartą per parą)	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonaviro (du kartus per parą)
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviro (vieną kartą per parą) arba 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tabletė) kobicistato ^b (vieną kartą per parą)	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonaviro (du kartus per parą)

^a Ritonaviro geriamas tirpalas: 80 mg/ml.

^b 12 metų ir vyresni paaugliai.

^b Suapvalinta, kad būtų patogiau dozuoti suspensiją.

Vaikų populiacijos pacientams, kuriems pirmiau buvo taikytas ARG, rekomenduojama nustatyti ŽIV genotipą. Visgi, jeigu ŽIV genotipavimo tyrimo atlikti neįmanoma, ŽIV proteazės inhibitoriumi pirmiau negydytiems vaikų populiacijos pacientams rekomenduojama skirti PREZISTA (vartojamą su ritonaviru arba kobicistatu) pagal dozavimo planą vieną kartą per parą, o pacientams, kurie buvo gydyti ŽIV proteazės inhibitoriumi, PREZISTA vartojamą su ritonaviru skirti pagal dozavimo planą du kartus per parą.

PREZISTA geriamą suspensiją galima skirti pacientams, kurie negali praryti PREZISTA tablečių. Tiekiamos taip pat 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg bei 800 mg PREZISTA plėvele dengtos tabletės.

Patarimas praleidus dozę

Ši rekomendacija yra paremta duomenimis apie darunavirą, vartoto kartu su kobicistatu arba ritonaviru, pusinės eliminacijos periodą ir rekomenduojamą intervalą tarp vaistinio preparato dozių (maždaug 12 val., kai vaistas skiriamas du kartus per parą arba maždaug 24 val., kai vaistas skiriamas kartą per parą).

- Skiriant du kartus per parą: jei PREZISTA ir (ar) ritonaviro dozė yra praleista ir dar nepraėjo 6 valandos nuo įprastinio dozės vartojimo laiko, pacientams reikia patarti paskirtą PREZISTA ir ritonaviro dozę suvartoti kartu su maistu kaip įmanoma greičiau. Jei nuo įprastinio dozės vartojimo praėjo daugiau nei 6 valandos, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistą gerti įprastiniu laiku.
- Skiriant vieną kartą per parą: jei PREZISTA ir (ar) kobicistato arba ritonaviro dozė yra praleista ir dar nepraėjo 12 valandų nuo įprastinio dozės vartojimo laiko, pacientams reikia patarti paskirtą PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro dozę suvartoti kartu su maistu kaip įmanoma greičiau. Jei nuo įprastinio dozės vartojimo praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistą gerti įprastiniu laiku.

Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas per 4 val. vemia, kitą PREZISTA vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas vemia praėjus daugiau kaip 4 val., jam nereikia vartoti kitos PREZISTA, vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru, dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Specialių grupių pacientai

Vyresni žmonės

Duomenys apie šios grupės pacientus yra riboti, todėl šios grupės pacientams PREZISTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunaviras yra metabolizuojamas kepenų sistemoje. Pacientams, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, vaistinio preparato dozės keisti nereikia, tačiau šiems pacientams PREZISTA vartoti reikia atsargiai. Duomenų apie vaistinio preparato farmakokinetiką ligonių, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme nėra. Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, darunaviro ekspozicija organizme galėtų didėti, o vaistinio preparato saugumo savybės pablogėti. Dėl šių ypatumų PREZISTA draudžiama skirti pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, darunaviro ir ritonaviro dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Kobicistato vartojimas pacientams, kuriems atliekama dializė, netirtas, todėl jokių darunaviro ir kobicistato vartojimo rekomendacijų šiems pacientams pateikti negalima.

Dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo kobicistatas gali šiek tiek padidinti kreatinino koncentraciją serume ir šiek tiek mažinti kreatinino klirensą. Todėl gali būti klaidinga naudoti kreatinino klirensą kaip šalinimo per inkstus rodmenį. Todėl kobicistato, kaip darunaviro farmakokinetikos stipriklio, nereikėtų skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jei kartu vartojama vaistinių preparatų kurių dozę reikia koreguoti pagal kreatinino klirensą, pvz., emtricitabino, lamivudino, tenofoviro dizoproksilio (fumarato, fosfato ar sukcinato pavidalu) ar adefoviro dipovoksilio.

Informacijos apie kobicistato vartojimą reikėtų žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

PREZISTA negalima vartoti vaikų populiacijos pacientams:

- jaunesniems kaip 3 metų dėl saugumo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius) arba
- kurių kūno masė yra mažesnė kaip 15 kg, nes dozė šios populiacijos pacientams nenustatyta dėl nepakankamo pacientų kiekio (žr. 5.1 skyrių).

PREZISTA, vartojamo su kobicistatu, negalima skirti < 40 kg sveriantiems vaikams nuo 3 iki 11 metų amžiaus, nes šiems vaikams kobicistato dozė nustatyta nebuvo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu darunaviro/ritonaviro dozės keisti nereikia. PREZISTA / ritonaviras turi būti vartojami nėštumo metu tik tada, kai galima nauda pateisina galimą riziką (žr. 4.4, 4.6 ir 5.2 skyrius).

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Todėl gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu ir moterims, kurios gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu metu pastojo, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti gydymą PREZISTA / ritonaviro deriniu.

Vartojimo metodas

Pacientams reikia patarti vartoti PREZISTA kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze per 30 minučių po valgymo pabaigos. Maisto rūšis neveikia darunaviro ekspozicijos (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

PREZISTA suspensija yra vartojama per burną. Prieš kiekvieną vartojimą buteliuką energingai pakratykite. Kartu pateikiama dozavimo pipetė geriamai suspensijai neturi būti vartojama kitiems vaistiniams preparatams dozuoti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu.

Vartojimas kartu su bet kuriuo iš toliau nurodytų vaistų, atsižvelgiant į numanomą darunaviro, ritonaviro ir kobicistato koncentracijų plazmoje sumažėjimą ir galimą terapinio poveikio praradimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Taikoma darunavirui, sustiprintam ritonaviru arba kobicistatu.

- Lopinaviro ir ritonaviro derinys (žr. 4.5 skyrių).
- Stiprūs CYP3A induktoriai, tokie kaip rifampicinas ir vaistažolių preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*). Tikėtina, kad dėl jų vartojimo kartu gali sumažėti darunaviro, ritonaviro ir kobicistato koncentracijos plazmoje, todėl gali išnykti terapinis poveikis ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Taikoma, kai darunaviras sustiprinamas kobicistatu, tačiau ne sustiprinimo ritonaviru atveju.

- Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautresnis CYP3A indukcijai nei darunaviras sustiprintas ritonaviru. Vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais draudžiamas, nes tai gali sumažinti ekspoziciją kobicistatu ir darunaviru ir dėl to gali išnykti gydomasis poveikis. Stipriems CYP3A induktoriams priklauso, pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Darunaviras, sustiprintas ritonaviru arba kobicistatu, slopina veikliųjų medžiagų, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A, eliminaciją, kuri sąlygoja padidėjusią kartu vartojamo vaistinio preparato ekspoziciją. Todėl, gydymas kartu su tokiais vaistiniais preparatais, kurių koncentracijos plazmoje padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais yra draudžiamas (taikoma darunavirui, sustiprintam ritonaviru arba kobicistatu). Tokios veikliosios medžiagos yra:

- alfuzozinas,
- amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas,
- astemizolas, terfenadinas,
- kolchicinas, kai vartojamas pacientams, kuriems yra inkstų ir (arba) kepenų nepakankamumas (žr. 4.5 skyrių),
- skalsių alkaloidai (pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas, metilergonovinas),
- elbasviras / grazopreviras,
- cisapridas,
- dapoksetinas,
- domperidonas,
- naloksegolas,
- lurazidonas, pimoizidas, kvetiapienas, sertindolas (žr. 4.5 skyrių),
- triazolamas, geriamasis midazolamas (apie atsargumo priemones vartojant midazolamą parenteriniu būdu, žr. 4.5 skyriuje),
- sildenafilis- kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, avanafilis,
- simvastatinas, lovastatinas, lomitapidas (žr. 4.5 skyrių),
- tikagreloras (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Patariama reguliariai įvertinti virusologinį atsaką. Jeigu virusologinis atsakas yra nepakankamas arba jo nėra, reikia atlikti atsparumo mėginius.

PREZISTA visada turi būti vartojamas per burną kartu su kobicistatu arba maža, farmakokinetiką stiprinančia ritonaviro doze, ir kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.2 skyrių). Todėl prieš pradėdant gydymą PREZISTA reikia susipažinti atitinkamai su kobicistato arba ritonaviro preparato charakteristikų santrauka.

Ritonaviro dozės didinimas virš rekomenduojamos 4.2 skyriuje ryškiau neveikia darunaviro koncentracijos. Nerekomenduojama keisti kobicistato ar ritonaviro dozės.

Darunavirus daugiausia jungiasi su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Šis prisijungimas prie baltymo priklauso nuo koncentracijos ir nurodo jungimosi išotiniumą. Todėl negalima paneigti, kad vaistiniai preparatai, kurių didelė dalis susijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, gali būti išstumti iš jungties su baltymu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems taikytas ARG – dozavimas vieną kartą per parą

PREZISTA vartojamas kartu su kobicistatu ar maža ritonaviro doze vieną kartą per parą ligoniams, kuriems taikytas ARG, negalima taikyti tiems pacientams, kuriems yra atsiradusi viena ar daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra $\geq 100\,000$ kopijų/ml, arba CD4⁺ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.2 skyrių). Gydymas kartu su optimizuotu pagrindiniu planu (OPP), kitokiu nei gydymu ≥ 2 NATI, šioje grupėje netirtas. Duomenys apie pacientus, užsikrėtusius kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

PREZISTA nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 3 metų arba sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams ir paaugliams (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas

PREZISTA / ritonaviras turi būti vartojami nėštumo metu tik tada, kai galima nauda pateisina galimą riziką. Reikėtų atsargiai skirti nėščioms moterims, kurioms kartu reikia vartoti kitų vaistinių preparatų, nes tai gali dar sumažinti darunaviro ekspoziciją (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu kartą per parą antrojo ir trečiojo trimestro metu parodė mažą darunaviro ekspoziciją, kai C_{min} sumažėjo maždaug 90 % (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracijos sumažėjo ir jo sustiprinantis poveikis gali būti nepakankamas. Žymus darunaviro ekspozicijos sumažėjimas gali sukelti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo kūdikiui iš motinos riziką. Todėl gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios pastoja gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu metu, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti skirti PREZISTA su maža ritonaviro doze.

Vyresni žmonės

Duomenys apie 65 metų ir vyresnių ligonių gydymą PREZISTA yra riboti, todėl vyresniems pacientams PREZISTA reikia skirti atsargiai, nes jų kepenų funkcija dažniau būna susilpnėjusi, jie dažniau serga kitomis ligomis ir dažniau gydomi kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos reakcijos

Darunaviro ir ritonaviro klinikinio vystymo programos metu (n=3 063) sunkių odos reakcijų, kurios gali būti susijusios su karščiavimu ir (arba) transaminazių suaktyvėjimu, buvo nustatyta 0,4 % pacientų. Retais atvejais ($< 0,1$ %) pasireiškė DRESS (vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, angl., *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ir Stivenso ir Džonsono sindromas, o po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę. Jeigu atsiranda sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų, PREZISTA vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Tokie požymiai ar simptomai gali būti (bet ne vien tik šie) sunkus išbėrimas arba išbėrimas, pasireiškiantis kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslelėmis, burnos pažaidomis, konjunktyvitu, hepatitu ir (arba) eozinofilija.

Išbėrimas dažniau pasireiškė anksčiau gydytiems pacientams, kuriems buvo taikyti gydymo režimai su PREZISTA ir ritonaviru derinyje su raltegraviru, palyginti su pacientais, kurie vartojo PREZISTA ir ritonavirą be raltegraviro arba raltegravirą be PREZISTA (žr. 4.8 skyrių).

Darunaviro struktūroje yra dalis sulfonamido. Pacientams, kuriems nustatyta alergija sulfonamidams, PREZISTA vartoti reikia atsargiai.

Hepatotoksinis poveikis

Vartojant PREZISTA, buvo pranešimų apie vaistinių preparatų sukeltą hepatitą (t. y. ūminis hepatitas, citolizinis hepatitas). Darunaviro ir ritonaviro klinikinio vystymo programos metu (n=3 063) hepatitas buvo diagnozuotas 0,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas PREZISTA ir ritonaviro deriniu. Pacientams, kurių kepenų funkcija prieš pradedant gydymą yra sutrikusi, įskaitant sergantiesiems lėtiniu aktyviu hepatitu B ar C, kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra didesnė, įskaitant sunkias nepageidaujamas reakcijas kepenims, kurie gali būti mirtini. Jeigu kartu yra taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, žr. atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Prieš pradedant gydymą PREZISTA kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, turi būti atlikti atitinkami laboratoriniai tyrimai ir pacientai turi būti stebimi gydymo metu. Reikia apsvarstyti būtinybę įdėmiau stebėti pacientų, kurie kartu serga lėtiniu hepatitu, kepenų ciroze arba kurių transaminazės prieš gydymą yra suaktyvėjusios, AST ir (arba) ALT, ypač pirmus keletą gydymo PREZISTA kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, mėnesių.

Jeigu pacientui vartojant PREZISTA kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, atsiranda arba pasunkėja buvęs kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant kliniškai reikšmingą kepenų fermentų suaktyvėjimą ir [arba] simptomus, tokius kaip nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, šlapimo patamsėjimas, kepenų skausmingumas, hepatomegaliją), reikia skubiai apsvarstyti būtinybę pertraukti arba nutraukti gydymą.

Gretutinės būklės

Kepenų funkcijos sutrikimas

PREZISTA veiksmingumas ir saugumas ligoniams, kurie serga sunkiais gretutiniais kepenų funkcijos sutrikimais, nebuvo nustatytas, todėl pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, PREZISTA vartoti negalima. Dėl nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje padidėjimo pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, PREZISTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, specialių atsargumo priemonių ar būtinybės keisti darunaviro ir ritonaviro dozę nėra. Daug darunaviro ir ritonaviro būna susijungusio su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina, kad daug jų pasišalintų atliekant hemodializę ar peritoninę dializę. Taigi dializuojamiems pacientams specialių atsargumo priemonių ar būtinybės keisti dozę nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Kobicistato vartojimas pacientams, kuriems atliekama dializė, netirtas, todėl jokių darunaviro ir kobicistato vartojimo rekomendacijų šiems pacientams pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių).

Kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Į tai reikia atsižvelgti, jei skiriama darunaviro kartu su kobicistatu pacientams, kuriems pagal apskaičiuotąjį kreatinino klirensą koreguojamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės (žr. 4.2 skyrių ir kobicistato PCS).

Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar tenofoviro dizoproksilio ir kobicistato vartojimas kartu yra susijęs su didesne nepageidaujamų reakcijų inkstams rizika nei gydymo schemas, į kurias įeina tenofoviro dizoproksilis be kobicistato.

Hemofilija sergantys pacientai

Esama pranešimų apie sustiprėjusį kraujavimą, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes, gydant proteazių inhibitoriais (PI) asmenis, sergančius A ir B tipo hemofilija. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip 50 % atvejų gydymas PI buvo tęsiamas arba atnaujinamas, jei buvo nutrauktas. Manoma, kad tarp kraujavimo ir gydymo PI yra priežastinis ryšys, tačiau jo mechanizmas neišaiškintas. Hemofilija sergančius asmenis reikia įspėti apie sustiprėjusio kraujavimo galimybę.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Osteonekrozė

Nors yra manoma, kad osteonekrozės etiologijoje yra daug faktorių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkų imunitetą slopinimą bei didesnę kūno masės indeksą), yra buvę pranešimų apie pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gavusiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), išsivysčiusius osteonekrozės atvejus. Ligoniams reikia patarti kreiptis į gydytoją atsiradus sąnarių skausmui, sustingimui ar pasunkėjus judesiams.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

Pradėjus ŽIV infekuotų asmenų, kurių imunitetas labai nuslopintas, sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į nesukeliančius simptomų ar išlikusius oportunistinius patogenus, pasireiškianti sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar pasunkėjusiais simptomais. Paprastai tokia reakcija pastebima pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Būdingi pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir (arba) židininė mikobakterinė infekcija ir *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau žinomas kaip *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Būtina įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, jei reikia, gydyti. Be to, klinikinių tyrimų metu vartojant PREZISTA su maža ritonaviro doze, buvo stebimi paprastosios ar juostinės pūslelinės paaktyvėjimo atvejai.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imunitetui atsistatant, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais

Buvo atlikta keletas sąveikos tyrimų su mažesnėmis, nei rekomenduojama, darunaviro dozėmis. Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis galėjo būti nepakankamai įvertintas ir gali reikėti klinikinio saugumo stebėjimo. Išsamią informaciją apie sąveiką su kitais vaistinėmis preparatais žr. 4.5 skyrių.

Farmakokinetikos stipriklis ir kiti tuo pačiu metu vartojami vaistiniai preparatai

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar jis sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu.

- Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautresnis CYP3A indukcijai: darunavirui ir kobicistatui derinio ir stiprių CYP3A induktorių vartojimas kartu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių), taip pat nerekomenduojama kartu vartoti silpnų ir vidutinio stiprumo CYP3A induktorių (žr. 4.5 skyrių). Darunaviro ir ritonaviro derinio ir darunaviro ir kobicistato derinio vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais, tokiais kaip lopinaviras ir ritonaviras, rifampicinas ir augaliniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), draudžiamas (žr. 4.5 skyrių).
- Skirtingai nei ritonaviras, kobicistatas neturi indukuojančio poveikio fermentams ar pernašos baltymams (žr. 4.5 skyrių). Keičiant farmakologinį stipriklį iš ritonaviro į kobicistatą, pirmąsias dvi gydymo darunaviru ir kobicistatu savaites reikia laikytis atsargumo priemonių, ypač jei vartojant ritonavirą kaip farmakologinio stipriklio kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės buvo titruojamos arba koreguojamos. Tokiais atvejais gali reikėti sumažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

Efavirenzą vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, darunaviro C_{min} gali būti suboptimalios. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su PREZISTA, reikia taikyti gydymo 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą planą. Žr. PREZISTA 75 mg, 150 mg ir 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A bei P-glikoproteinu (P-gp inhibitoriais), pasireiškė gyvybei pavojinga ir mirtina vaistų sąveika (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

PREZISTA geriamoje suspensijoje yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219), kuris gali sukelti alerginę reakciją (gali būti uždelsta).

PREZISTA geriamosios suspensijos mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Darunaviro sąveikos pobūdis gali skirtis priklausomai nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakologinis stipriklis. Darunaviro ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar darunaviras sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių pirmą kartą keičiant ritonavirą, kaip farmakologinį stipriklį, kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro ekspoziciją (ritonaviras, kaip farmakologinis stipriklis)

Darunaviras ir ritonaviras yra metabolizuojami CYP3A. Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, kurie sužadina CYP3A aktyvumą, gali padidinti darunaviro ir ritonaviro klirensą ir dėl to gali sumažėti šių junginių ir darunaviro koncentracijos plazmoje, todėl gali išnykti terapinis poveikis ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). CYP3A induktoriai, kurių vartoti draudžiama, yra, pvz., rifampicinas, jonažolė ir lopinaviras.

Kartu vartojant darunavirą ir ritonavirą su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A, gali sumažėti darunaviro ir ritonaviro klirensas ir dėl to gali padidėti darunaviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje. Nerekomenduojama kartu vartoti su stipriais CYP3A4 inhibitoriais ir reikia laikytis atsargumo priemonių. Šios sąveikos aprašytos žemiau esančioje sąveikos lentelėje (pvz., vartojant su indinaviru, azolo grupės priešgrybeliniais preparatais, tokiais kaip klotrimazolas).

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro ekspoziciją (kobicistatas, kaip farmakologinis stipriklis)

Darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami CYP3A. Vartojant kartu su CYP3A induktoriais gali atsirasti mažesnė už gydomąją koncentraciją darunaviro ekspozicija plazmoje. Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautresnis CYP3A indukcijai, nei darunaviras, sustiprintas ritonaviru: darunaviro/kobicistato vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., su jonažole, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu), yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Darunaviro/kobicistato vartojimas kartu su silpnais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., efavirenzu, etravirinu, nevirapinu, flutikazonu ir bozentanu) nerekomenduojamas (žr. sąveikos lentelę žemiau).

Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, taikomos tokios pat rekomendacijos nepriklausomai nuo to, ar darunaviras yra sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu (žr. skyrių žemiau).

Vaistiniai preparatai, kurie gali turėti įtakos ritonaviru sustiprintam darunavirui

Darunaviras ir ritonaviras yra CYP3A, CYP2D6 ir P-gp inhibitoriai. Vartojant darunavirą/ritonavirą su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A ir (arba) CYP2D6 arba perneša P-gp, gali padidėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

Vartojant kartu su darunaviru sustiprintais vaistiniais preparatais, kurių aktyvieji metabolitai susidaro veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyviojo (-ųjų) metabolito (-ų) koncentracija (-os) kraujyje plazmoje ir galimai sukelti jų terapinio poveikio praradimą (žr. toliau esančioje sąveikų lentelėje).

Darunavirą kartu su maža ritonaviro doze negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių sisteminės ekspozicijos padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (siauras terapinis indeksas) (žr. 4.3 skyrių).

Bendras stiprinamasis farmakokinetinis ritonaviro poveikis yra maždaug 14 kartų padidėjusi sisteminė darunavirų ekspozicija, išgėrus vienkartinę 600 mg jo dozę kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą. Taigi darunavirą būtina vartoti tik kartu su farmakokinetikos stiprikliais (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Klinikinio tyrimo metu vartojant kartu įvairius vaistinius preparatus, metabolizuojamus CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 citochromų, pavartojus darunavirą ir ritonavirą derinio buvo nustatytas CYP2C9 ir CYP2C19 citochromų aktyvumo padidėjimas ir CYP2D6 citochromo aktyvumo slopinimas, kuris gali būti dėl mažų ritonaviro dozių vartojimo. Kartu vartojant darunavirą, ritonavirą su kitais vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2D6 citochromo (pvz., flekainidas, propafenonas, metoprololis), kraujyje gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija, kuri gali padidinti arba pailginti jų terapinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas. Kartu vartojant darunavirą, ritonavirą su vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2C9 citochromo (pvz., varfarinas) ir CYP2C19 citochromo (pvz., metadonas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, kas gali sumažinti arba sutrumpinti jų terapinį poveikį.

Nors CYP2C8 citochromo poveikis buvo tiriamas tik *in vitro*, kartu vartojant darunavirą, ritonavirą ir kitus vaistinius preparatus, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2C8 citochromo (pvz., paklitakselis, rozigitazonas, repaglinidas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, kas gali sumažinti arba sutrumpinti jų terapinį poveikį.

Ritonaviras slopina nešiklius P-glikoproteiną, OATP1B1 ir OATP1B3. Vartojantiems kartu vaistinius preparatus, kurie yra šių nešiklių substratai, gali padidėti šių derinių koncentracijos plazmoje (pvz., vartojant dabigatraną, digoksiną, statiną ir bozentaną. Žr. sąveikų lentelę žemiau).

Vaistiniai preparatai, kuriuos gali paveikti kobicistatu sustiprintas darunaviras

Darunavirą, sustiprinto ritonaviru, vartojimo rekomendacijos, susijusios su CYP3A4, CYP2D6, P-glikoproteino, OATP1B1 ir OATP1B3 substratais (žr. kontraindikacijas ir rekomendacijas, pateiktas ankstesniame skyriuje), yra panašios į darunavirą, sustiprinto kobicistatu, vartojimo rekomendacijas. 150 mg kobicistato, skiriamo kartu su 800 mg darunavirą kartą per parą, sustiprina darunavirą farmakokinetikos parametrus panašiai kaip ritonaviras (žr. 5.2 skyrių).

Priešingai nei ritonaviras, kobicistatas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar UGT1A1 induktorius. Daugiau informacijos apie kobicistato vartojimą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelė

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Atlikta keletas sąveikos tyrimų (toliau esančioje lentelėje pažymėti #), kurių metu buvo vartotos mažesnės už rekomenduojamas darunavirą dozes arba jis buvo skiriamas pagal skirtingus dozavimo planus (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas“). Taigi kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis gali būti nepakankamai įvertintas ir gali prireikti klinikinio saugumo stebėjimo.

Darunavirą sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakokinetikos stipriklis. Darunavirą ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar derinys sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu. Taikomos tokios pat rekomendacijos, nebent būtų nurodyta kitaip. Daugiau informacijos dėl kobicistato vartojimo žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Sąveika tarp darunaviro / ritonaviro ir antiretrovirusinių bei neantiretrovirusinių vaistinių preparatų išvardyta toliau esančioje lentelėje. Kiekvieno farmakokinetinio rodmens pokyčio kryptis nurodyta rodyklėmis, remiantis geometrinio vidurkio pokyčio 90 % pasikliautiniu intervalu: 80-125 % ribose ($\leftrightarrow$), žemiau šių ribų ($\downarrow$) arba virš šių ribų ($\uparrow$) (nenustatyta – „NN“).

Žemiau esančioje lentelėje yra nurodytas skirtingas farmakokinetikos stipriklis, kai vartojimo rekomendacijos skiriasi. Kai PREZISTA, vartojamos kartu su maža ritonaviro doze, vartojimo rekomendacijos yra tokios pat, kaip ir su kobicistatu, naudojamas „sustiprinto PREZISTA“ terminas.

Toliau išvardytas vaistų sąveikos pavyzdžių sąrašas nėra išsamus, todėl reikia perskaityti kiekvieno kartu su PREZISTA vartojamo vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl metabolizmo būdo, sąveikos pobūdžio, galimos rizikos ir, jei vartojama kartu, reikia imtis tam tikrų veiksmų.

SĄVEIKA IR DOZAVIMO VARTOJANT KARTU SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS REKOMENDACIJOS		
Vaistinių preparatų pavyzdžiai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ŽIV VEIKIANTYS ANTIRETROVIRUSINIAI PREPARATAI		
<i>Integrazės gijos pernašos inhibitoriai</i>		
Dolutegraviras	dolutegraviro AUC $\downarrow$ 22 % dolutegraviro C _{24h} $\downarrow$ 38 % dolutegraviro C _{max} $\downarrow$ 11 % darunaviro $\leftrightarrow$ * * Naudojant kryžminių tyrimų palyginimus, pagrįstus istoriniais farmakokinetikos duomenimis	Sustiprintą PREZISTA ir dolutegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.
Raltegraviras	Kai kurie klinikiniai tyrimai rodo, kad raltegraviras gali sukelti nedidelį darunaviro koncentracijų plazmoje sumažėjimą.	Šiuo metu neatrodo, kad raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijoms plazmoje būtų kliniškai reikšmingas. Sustiprintą PREZISTA ir raltegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.
<i>Nukleo(z)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Didanozinas 400 mg vieną kartą per parą	didanozino AUC $\downarrow$ 9 % didanozino C _{min} NN didanozino C _{max} $\downarrow$ 16 % darunaviro AUC $\leftrightarrow$ darunaviro C _{min} $\leftrightarrow$ darunaviro C _{max} $\leftrightarrow$	Sustiprintą PREZISTA ir didanoziną galima vartoti nekeičiant dozės. Didanoziną reikia vartoti nevalgius, t. y. 1 val. prieš vartojant sustiprintą PREZISTA arba praėjus 2 val. po sustiprintos PREZISTA pavartojimo su maistu.
Tenofoviro dizoproksilis 245 mg vieną kartą per parą [†]	tenofoviro AUC $\uparrow$ 22 % tenofoviro C _{min} $\uparrow$ 37 % tenofoviro C _{max} $\uparrow$ 24 % # darunaviro AUC $\uparrow$ 21 % # darunaviro C _{min} $\uparrow$ 24 % # darunaviro C _{max} $\uparrow$ 16 % (tenofoviro $\uparrow$ dėl poveikio MDR-1 pernašai inkstų kanalėliuose)	Sustiprintą PREZISTA vartojant kartu su tenofoviro dizoproksiliu, gali prireikti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, kurie serga gretutine sistetine arba inkstų liga, arba pacientams, kurie vartoja nefrotoksinį poveikį sukeliančių vaistinių preparatų. PREZISTA, vartojamas kartu su kobicistatu, mažina kreatinino klirensą. Žr. 4.4 skyrių, jeigu kreatinino klirensas yra vartojamas tenofoviro dizoproksilio dozei koreguoti.
Emtricitibinas / tenofoviro alafenamidas	Tenofoviro alafenamido $\leftrightarrow$ Tenofoviro $\uparrow$	Rekomenduojama emtricitabino / tenofoviro alafenamido dozė yra 200 / 10 mg vieną kartą per parą, vartojant su sustiprintu PREZISTA.

Abakaviras Emtricitabinas Lamivudinas Stavudinas Zidovudinas	Netirta. Atsižvelgiant į kitokių kitų NATI eliminacijos būdą (zidovudinas, emtricitabinas, stavudinas, lamivudinas šalinami daugiausiai per inkstus, o abakviro metabolizmo neveikia CYP450), sąveikos su šiomis vaistinėmis medžiagomis, vartojant sustiprintą PREZISTA, nesitikima.	Sustiprintą PREZISTA galima vartoti kartu su šiais NATI nekeičiant dozės. PREZISTA, vartojamas kartu su kobicistatu, mažina kreatinino klirensą. Žr. 4.4 skyrių, jeigu kreatinino klirensas yra vartojamas emtricitabino arba lamivudino dozei koreguoti.
<i>Nenukleo(z/t)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirenzas 600 mg vieną kartą per parą	efavirenzos AUC ↑ 21 % efavirenzos C _{min} ↑ 17 % efavirenzos C _{max} ↑ 15 % #darunaviro AUC ↓ 13 % #darunaviro C _{min} ↓ 31 % #darunaviro C _{max} ↓ 15 % (efavirenzos ↑ dėl CYP3A slopinimo) (darunaviro ↓ dėl CYP3A sužadinimo)	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, vartojant kartu su efavirenzu, gali prirėkti klinikinio paciento būklės stebėjimo, nes gali pasireikšti su efavirenzos ekspozicijos padidėjimu susijęs toksinis poveikis centrinei nervų sistemai. Efavirenzą vartojant kartu su 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą, darunaviro C _{min} gali būti suboptimalios. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su PREZISTA/ritonaviru, reikia taikyti 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozavimo du kartus per parą planą (žr. 4.4 skyrių). Nerekomenduojama skirti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).
Etravirinas 100 mg du kartus per parą	etravirino AUC ↓ 37 % etravirino C _{min} ↓ 49 % etravirino C _{max} ↓ 32 % darunaviro AUC ↑ 15 % darunaviro C _{min} ↔ darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro ir etravirino 200 mg doze du kartus per parą, galima vartoti nekeičiant dozės. Nerekomenduojama skirti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).
Nevirapinas 200 mg du kartus per parą	nevirapino AUC ↑ 27 % nevirapino C _{min} ↑ 47 % nevirapino C _{max} ↑ 18 % #darunaviras: koncentracijos atitiko istorijos duomenis (nevirapino ↑ dėl CYP3A slopinimo)	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su nevirapinu nekeičiant dozės. Nerekomenduojama skirti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).
Rilpivirinas 150 mg vieną kartą per parą	rilpivirino AUC ↑ 130 % rilpivirino C _{min} ↑ 178 % rilpivirino C _{max} ↑ 79 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 11 % darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA galima vartoti kartu su rilpivirinu nekeičiant dozės.

Proteazės inhibitoriai (PI), vartojami be papildomos mažos ritonaviro dozės[†]		
Atazanaviras 300 mg vieną kartą per parą	atazanaviro AUC ↔ atazanaviro C_{min} ↑ 52 % atazanaviro C_{max} ↓ 11 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C_{min} ↔ #darunaviro C_{max} ↔ Atazanaviras. 300/100 mg atazanaviro/ritonaviro vieną kartą per parą, palyginti su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą kartu su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą.	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su atazanaviru nekeičiant dozės. PREZISTA, skiriamą kartu su kobicistatu, negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo vartojant su CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).
Indinaviras 800 mg du kartus per parą	indinaviro AUC ↑ 23 % indinaviro C_{min} ↑ 125 % indinaviro C_{max} ↔ #darunaviro AUC ↑ 24 % #darunaviro C_{min} ↑ 44 % #darunaviro C_{max} ↑ 11 % Indinaviras. 800/100 mg indinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 800/400/100 mg indinaviro/darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 800 mg indinaviro du kartus per parą.	Vartojant kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, netoleravimo atveju gali prireikti vietoj 800 mg indinaviro dozės du kartus per parą vartoti po 600 mg du kartus per parą. PREZISTA, skiriamą kartu su kobicistatu, negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo vartojant su CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).
Sakvinaviras 1 000 mg du kartus per parą	#darunaviro AUC ↓ 26 % #darunaviro C_{min} ↓ 42 % #darunaviro C_{max} ↓ 17 % sakvinaviro AUC ↓ 6 % sakvinaviro C_{min} ↓ 18 % sakvinaviro C_{max} ↓ 6 % Sakvinaviras. 1 000/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 1 000/400/100 mg sakvinaviro/darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro kartu su 1 000 mg sakvinaviro du kartus per parą.	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, nerekomenduojama vartoti kartu su sakvinaviru. PREZISTA, skiriamą kartu su kobicistatu, negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo vartojant su CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).

Proteazės inhibitoriai (PI), vartojami kartu su maža ritonaviro doze[‡]		
Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą	lopinaviro AUC ↑ 9 % lopinaviro C _{min} ↑ 23 % lopinaviro C _{max} ↓ 2 % darunaviro AUC ↓ 38 % [‡] darunaviro C _{min} ↓ 51 % [‡] darunaviro C _{max} ↓ 21 % [‡] lopinaviro AUC ↔ lopinaviro C _{min} ↑ 13 % lopinaviro C _{max} ↑ 11 % darunaviro AUC ↓ 41 % darunaviro C _{min} ↓ 55 % darunaviro C _{max} ↓ 21 % [‡] remiantis ne dozės normalizuotomis reikšmėmis	Dėl darunaviro ekspozicijos (AUC) sumažėjimo 40 %, tinkamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės nenustatytos. Taigi sustiprintos PREZISTA vartojimas kartu su lopinaviru/ritonaviru kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Lopinaviras/ritonaviras 533/133,3 mg du kartus per parą		
CCR5 ANTAGONISTAI		
Maravirokas 150 mg du kartus per parą	maraviroko AUC ↑ 305 % maraviroko C _{min} NN maraviroko C _{max} ↑ 129 % Darunaviro, ritonaviro koncentracijos atitiko ligos istorijos duomenis.	Skiriant vartoti kartu su sustiprinta PREZISTA, reikia vartoti 150 mg maraviroko dozę du kartus per parą.
α1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Alfuzozinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad PREZISTA padidins alfuzozino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su alfuzozinu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
ANESTETIKAI		
Alfentanilis	Netirta. Alfentanilio metabolizmą sąlygoja CYP3A ir sustiprinta PREZISTA gali jį slopinti.	Vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA gali reikėti sumažinti alfentanilio dozę ir stebėti, ar nepasireiškia pailgėjusio arba uždelsto kvėpavimo slopinimo rizika.
ANTIANGININIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dizopiramidas Flekainidas Lidokainas (sisteminio vartojimo) Meksiletinas Propafenonas Amjodaronas Bepridilis Dronedaronas Ivabradinas Chinidinas Ranolazinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprinta PREZISTA gali padidinti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir (arba) CYP2D6 slopinimas)	Vartoti šiuos antiaritminius vaistinius preparatus reikia atsargiai ir rekomenduojama, jei įmanoma, stebėti terapines koncentracijas, kai skiriama kartu su sustiprinta PREZISTA. Sustiprinto PREZISTA ir amjodarono, bepridilio, dronedarono, ivabradino, chinidino arba ranolazino vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Digoksinas 0,4 mg vienkartinė dozė	digoksino AUC ↑ 61 % digoksino C _{min} NN digoksino C _{max} ↑ 29 % (digoksino ↑ greičiausiai dėl P-gp slopinimo)	Digoksinas pasižymi siauru terapiniu indeksu, todėl sustiprintą PREZISTA vartojančiam pacientui gydymą digoksinu rekomenduojama pradėti nuo mažiausios galimos dozės. Vėliau digoksino dozę reikia atsargiai didinti, kol bus pasiektas reikiamas klinikinis poveikis, tuo pat metu stebint bendrą klinikinę paciento būklę.

ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas 500 mg du kartus per parą	klaritromicino AUC ↑ 57 % klaritromicino C _{min} ↑ 174 % klaritromicino C _{max} ↑ 26 % #darunaviro AUC ↓ 13 % #darunaviro C _{min} ↑ 1 % #darunaviro C _{max} ↓ 17 % Vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, 14-OH-klaritromicino koncentracija plazmoje neišmatuota. (klaritromicino ↑ dėl CYP3A slopinimo ir galimo P-gp slopinimo)	Klaritromiciną vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA reikia atsargiai. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, informacijos apie rekomenduojamą dozę reikia žr. klaritromicino preparato charakteristikų santraukoje.
ANTIKOAGULIAITAI / TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI		
Apiksabanas Rivaroksabanas	Netirta. Sustiprinto PREZISTA skyrimas kartu su šiais antikoaguliantais gali padidinti antikoaguliantų koncentracijas. (CYP3A ir (arba) P-gp slopinimas)	Sustiprintą PREZISTA vartoti kartu su tiesiogiai veikiančiu geriamuoju antikoaguliantu (TVGA), kurį metabolizuoja CYP3A4 ir perneša P-gp, nerekomenduojama, nes gali padidėti kraujavimo rizika.
Dabigatrano eteksilatas Edoksabanas	dabigatrano eteksilatas (150 mg): <u>vienkartinė darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozė:</u> dabigatrano AUC ↑ 72 % dabigatrano C _{max} ↑ 64 % <u>darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozė kartą per parą:</u> dabigatrano AUC ↑ 18 % dabigatrano C _{max} ↑ 22 % <u>vienkartinė darunaviro/kobicistato 800/150 mg dozė:</u> dabigatrano AUC ↑ 164 % dabigatrano C _{max} ↑ 164 % <u>darunaviro/kobicistato 800/150 mg dozė kartą per parą:</u> dabigatrano AUC ↑ 88 % dabigatrano C _{max} ↑ 99 %	Darunaviras/ritonaviras: Vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, reikia apsvarstyti klinikinį stebėjimą ir (arba) TVGA dozės sumažinimą, kai TVGA pernešamas P-gp, bet nėra metabolizuojamas CYP3A4, įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną. Darunaviras/kobicistatas: Vartojant kartu su PREZISTA/kobicistatu, reikia kliniškai stebėti ir sumažinti dozę, kai TVGA pernešamas P-gp, bet nėra metabolizuojamas CYP3A4, įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną.
Tikagreloras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintą PREZISTA vartojant kartu su tikagreloru, gali padidėti tikagreloro koncentracijos (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas).	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su tikagreloru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Klopidogrelis	Netirta. Tikėtina, kad, kartu vartojant sustiprintą PREZISTA ir klopidogrelį, sumažės klopidogrelinio aktyviojo metabolito koncentracija kraujyje plazmoje, kuri gali sumažinti klopidogrelinio antitrombotinio aktyvumą.	Nerekomenduojama kartu vartoti sustiprintą PREZISTA ir klopidogrelį. Rekomenduojama vartoti kitus antitrombotinius vaistinius preparatus, kuriems neturi įtakos CYP slopinimas arba indukcija (pvz., prazugrelį).
Varfarinas	Netirta. Gali keistis kartu su sustiprintu PREZISTA vartojamo varfarino koncentracijos.	Sustiprintą PREZISTA, vartojant kartu su varfarinu, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta. Numatoma, kad fenobarbitalis ir fenitoinas mažins darunaviro ir jo farmakologinio stipriklio koncentracijas plazmoje. (dėl CYP450 izofermentų sužadinimo)	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, negalima vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais. Šių vaistų vartojimas kartu su PREZISTA/kobicistatu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Karbamazepinas 200 mg du kartus per parą	karbamazepino AUC ↑ 45 % karbamazepino C _{min} ↑ 54 % karbamazepino C _{max} ↑ 43 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 15 % darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA/ritonaviro dozės rekomenduojama nekeisti. Jeigu PREZISTA/ritonavirą būtina skirti kartu su karbamazepinu, pacientus reikia stebėti, nes gali pasireikšti su karbamazepino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Reikia stebėti karbamazepino koncentraciją ir titravimo būdu nustatyti jo dozę, kuri būtina reikiamam atsakui sukelti. Remiantis tyrimų duomenimis, vaistinį preparatą vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, dozę gali tekti sumažinti nuo 25 % iki 50 %. Karbamazepino vartojimas kartu su PREZISTA, skiriamo kartu su kobicistatu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Klonazepamas	Netirta. Klonazepamą kartu vartojant su sustiprintu PREZISTA gali padidėti klonazepamo koncentracijos. (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kartu vartojant sustiprintą PREZISTA su klonazepamu.
ANTIDEPRESANTAI		
Paroksetinas 20 mg vieną kartą per parą Sertralinas 50 mg vieną kartą per parą Amitriptilinas Dezipraminas Imipraminas Nortriptilinas Trazodonas	paroksetino AUC ↓ 39 % paroksetino C _{min} ↓ 37 % paroksetino C _{max} ↓ 36 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔ sertralino AUC ↓ 49 % sertralino C _{min} ↓ 49 % sertralino C _{max} ↓ 44 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↓ 6 % #darunaviro C _{max} ↔ Skirtingai nei esami duomenys apie PREZISTA/ritonavirą, PREZISTA/kobicistatas gali padidinti šių antidepresantų koncentracijas plazmoje (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas). Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su šiais antidepresantais gali padidinti šių antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas)	Jei antidepresantai skiriami kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama titruoti antidepresantų dozę, remiantis klinikiu atsako į gydymą antidepresantais įvertinimu. Be to, reikia stebėti pacientų, vartojančių pastovias šių antidepresantų dozes ir pradėjusių vartoti sustiprintą PREZISTA, atsaką į gydymą antidepresantais. Vartojant sustiprintą PREZISTA su šiais antidepresantais rekomenduojama stebėti klinikinę pacientų būklę ir gali reikėti koreguoti antidepresantų dozę.

VAISTAI NUO DIABETO		
Metforminas	Netirta. Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad PREZISTA, skiriamas kartu su kobicistatu, padidins metformino koncentracijas plazmoje. (MATE1 slopinimas)	Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus ir koreguoti metformino dozę pacientams, kurie vartoja PREZISTA skiriamą su kobicistatu. (netaikoma PREZISTA vartojant kartu su ritonaviru)
VĖMIMĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Domperidonas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su domperidonu yra kontraindikuotinas.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Vorikonazolas	Netirta. Ritonaviras gali mažinti vorikonazolo koncentraciją plazmoje. (CYP450 izofermentų sužadinimas) Skiriant kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su kobicistatu, gali padidėti arba sumažėti vorikonazolo koncentracijos. (CYP450 izofermentų slopinimas)	Vorikonazolo negalima vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, išskyrus atvejus, kai vorikonazolo skyrimas pagrįstas naudos ir rizikos santykio įvertinimu.
Flukonazolas Izavukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Klotrimazolas	Netirta. Sustiprintas PREZISTA gali padidinti priešgrybelinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje ir pozakonazolas, izavukonazolas, itrakonazolas arba flukonazolas gali padidinti darunaviro koncentracijas. (CYP3A ir (arba) P-gp slopinimas) Netirta. Kartu su sustiprintu PREZISTA sisteminiu būdu vartojamas klotrimazolas gali didinti darunaviro ir (arba) klotrimazolo koncentracijas plazmoje. darunaviro AUC _{24val.} ↑ 33 % (remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliu)	Vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę. Jei reikia vartoti kartu, itrakonazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg.
VAISTINIAI PREPARATAI PODAGRAI GYDYTI		
Kolchicinas	Netirta. Kolchiciną vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, kolchicino ekspozicija gali padidėti. (CYP3A ir / arba P-gp slopinimas)	Jei sustiprintą PREZISTA reikia skirti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra normali, kolchicino dozę rekomenduojama sumažinti arba gydymą kolchicinu nutraukti. Pacientams, kurie serga inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimu, kolchicino vartojimas kartu su sustiprintu PREZISTA yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
VAISTINIAI PREPARATAI NUO MALIARIJOS		
Artemeteras/ Lumefantrinas 80/480 mg, 6 dozės 0, 8, 24, 36, 48 ir 60 valandą	artemetero AUC ↓ 16 % artemetero C _{min} ↔ artemetero C _{max} ↓ 18 % dihidroartemisinino AUC ↓ 18 % dihidroartemisinino C _{min} ↔ dihidroartemisinino C _{max} ↓ 18 % lumefantrino AUC ↑ 175 % lumefantrino C _{min} ↑ 126 % lumefantrino C _{max} ↑ 65 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 13 % darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA kartu su artemeteru/lumefantrinu galima vartoti nekeičiant dozės, tačiau, dėl lumefantrino ekspozicijos padidėjimo derinį reikia vartoti atsargiai.

PRIESTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas Rifapentinas	Netirta. Rifapentinas ir rifampicinas stipriai sužadina CYP3A ir ženkliai sumažina kitų proteazės inhibitorių koncentracijas, o tai gali lemti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir atsparių virusų atsiradimą (CYP450 izofermentų sužadinimas). Mėginant kompensuoti sumažėjusią ekspoziciją didesnėmis kitų proteazės inhibitorių, vartojamų kartu su maža ritonaviro doze, dozėmis, vartojant rifampiciną daug dažniau pasireiškė kepenų reakcijos.	Nerekomeduojama vartoti rifapentino ir sustiprinto PREZISTA derinio. Rifampicino vartojimas kartu su sustiprintu PREZISTA, kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas 150 mg vieną kartą kas antrą parą	rifabutino AUC** ↑ 55 % rifabutino C_{min}** ↑ NN rifabutino C_{max}** ↔ darunaviro AUC ↑ 53 % darunaviro C_{min} ↑ 68 % darunaviro C_{max} ↑ 39 % ** rifabutino veikliosios frakcijos visuma (pirminis vaistinis preparatas + 25-<i>O</i>-dezacetilmetabolitas) Sąveikos tyrimas parodė, kad rifabutino paros sisteminė ekspozicija, vartojant po 300 mg vieną kartą per parą arba po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą kartu su PREZISTA/ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą), buvo panaši, o aktyvaus metabolito 25-<i>O</i>-dezacetilrifabutino paros ekspozicija padidėjo maždaug 10 kartų. Be to, visos veikliosios rifabutino frakcijos AUC (pirminis vaistinis preparatas + 25-<i>O</i>-dezacetilmetabolitas) padidėjo 1,6 karto, o C_{max} liko panaši. Trūksta duomenų apie palyginamosios 150 mg dozės vartojimą vieną kartą per parą. (Rifabutinas sužadina CYP3A4 ir yra CYP3A4 izofermento substratas.) PREZISTA vartojant kartu su 100 mg ritonaviro ir vartojant kartu rifabutiną (150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą), nustatytas sisteminės darunaviro ekspozicijos padidėjimas.	Pacientams, kurie gydomi PREZISTA ir ritonaviro deriniu, įprastą 300 mg rifabutino paros dozę reikia sumažinti 75 % (t. y. vartoti po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą) ir atidžiau stebėti, ar neatsiranda su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Dėl saugumo rifabutino dozę reikia apgalvotai skirti dar rečiau ir (arba) atidžiai stebėti rifabutino koncentraciją. Reikia atsižvelgti į oficialias ŽIV užsikrėtusių pacientų tuberkuliozės gydymo rekomendacijas. Remiantis PREZISTA/ritonaviro vartojimo saugumo duomenimis, šis darunaviro ekspozicijos padidėjimas vartojant rifabutiną, nerodo, kad būtina keisti PREZISTA/ritonaviro dozes. Remiantis farmakokinetiniais modeliais, šis dozės sumažinimas 75 % yra pritaikomas ir pacientams, kurie vartoja kitokias nei 300 mg per parą rifabutino dozes. Skirti rifabutiną kartu su PREZISTA, vartojamą kartu su kobicistatu, nerekomenduojama.

PRIEŠNAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dazatinibas Nilotinibas Vinblastinas Vinkristinas Everolimuzas Irinotekanas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių priešnavikinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Šių vaistinių preparatų koncentracijos gali padidėti dėl skyrimo kartu su sustiprintu PREZISTA ir dėl to gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šių preparatų vartojimu. Vartoti šiuos priešnavikinius vaistinius preparatus kartu su sustiprintu PREZISTA reikia atsargiai. Vartoti everolimuzą ar irinotekaną kartu su sustiprintu PREZISTA nerekomenduojama.
ANTIPSICHOTIKAI / NEUROLEPTIKAI		
Kvetiapinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių antipsichotikų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti sustiprintą PREZISTA ir kvetiapino draudžiama, nes tai gali padidinti su kvetiapinu susijusį toksinį poveikį. Padidėjusios kvetiapino koncentracijos gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).
Perfenazinas Risperidonas Tioridazinas Lurazidonas Pimozidas Sertindolas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių antipsichotikų koncentracijas plazmoje. (CYP3A, CYP2D6 ir (arba) P-gp slopinimas)	Skiriant kartu su sustiprintu PREZISTA gali reikėti sumažinti šių vaistų dozes. Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su lurazidonu, pimozidu arba sertindolu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
β-BLOKATORIAI		
Karvedilolis Metoprololis Timololis	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių β-blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 slopinimas)	Skiriant sustiprintą PREZISTA kartu su β-blokatoriais, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas. Turėtų būti apsvastyta mažesnė β-blokatorių dozė.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Netirta. Galima tikėtis, kad sustiprinta PREZISTA didins kalcio kanalų blokatorių koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A ir (arba) CYP2D6 slopinimo)	Šiuos vaistinius preparatus skiriant vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojamas klinikinis gydymojo ir nepageidaujamo poveikio stebėjimas.

KORTIKOSTEROIDAI		
Kortikosteroidai pirmausia metabolizuojami CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Flutikazonas: klinikinio tyrimo metu sveikiems savanoriams 7 paras vartojant 100 mg ritonaviro kapsules du kartus per parą kartu su 50 µg flutikazono propionato į nosį (4 kartus per parą), flutikazono propionato koncentracija plazmoje reikšmingai padidėjo, tuo tarpu kai tikrasis kortizolio kiekis sumažėjo maždaug 86 % (90 % PI 82-89 %). Flutikazoną inhaliuojant, galima tikėtis didesnių pokyčių. Pacientams, kurie vartojo ritonavirą ir inhaliavo arba į nosį vartojo flutikazoną, pasireiškė sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos įtaka ritonaviro koncentracijai plazmoje nežinoma. Kiti kortikosteroidai: sąveika netirta. Šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti, kai vartojama kartu su sustiprintu PREZISTA, nes dėl to sumažėja kortizolio koncentracijos serume.	Kartu vartojant sustiprintą PREZISTA ir kortikosteroidus (visais vartojimo būdais), kurie yra metabolizuojami CYP3A, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio išsivystymo rizika, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Kartu vartoti su CYP3A-metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, nebent galima nauda pacientui viršija riziką, tokiu atveju pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis. Kitokių kortikosteroidų, kurie yra mažiau priklausomi nuo CYP3A metabolizmo, pvz., beklametazono, vartojimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama ilgą laiką.
Deksametazonas (sisteminio vartojimo)	Netirta. Deksametazonas gali mažinti darunaviro koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A sužadinimo)	Sisteminio būdu vartoti deksametoną kartu su sustiprinta PREZISTA, reikia atsargiai.
ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentanas	Netirta. Bozentaną vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, bozentano koncentracijos plazmoje gali padidėti. Tikėtina, kad bozentanas sumažins darunaviro ir (arba) jo farmakologinio stipriklio koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze, reikia stebėti, kaip pacientas toleruoja bozentaną. Nerekomenduojama skirti kartu PREZISTA, vartojamo kartu su kobicistatu, ir bozentano.
HEPATITO C VIRUSĄ (HCV) TIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI		
NS3-4A proteazės inhibitoriai		
Elbasviras / grazopreviras	Sustiprintas PREZISTA gali padidinti grazopreviro ekspoziciją. (CYP3A ir OATP1B slopinimas)	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su elbasviru / grazopreviru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras / pibrentasviras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas PREZISTA gali padidinti glekapreviro ir pibrentasviro ekspoziciją (P-gp, BCRP ir (arba) OATP1B1/3 slopinimas)	Nerekomenduojama skirti sustiprinto PREZISTA kartu su glekapreviru / pibrentasviru.

VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Numatoma, kad jonažolė mažins darunaviro arba jo farmakologinių stipriklių koncentracijas plazmoje. (dėl CYP450 sužadinimo)	Sustiprintą PREZISTA negalima vartoti kartu su vaistažolių preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jau vartoja jonažolės preparatų, jonažolės preparatų vartojimą reikia nutraukti ir, jeigu įmanoma, ištirti virusų koncentraciją. Nutraukus jonažolės preparatų vartojimą, darunaviro (taip pat ir ritonaviro) ekspozicija gali padidėti. Toks sužadinamasis poveikis gali išsilaikyti mažiausiai 2 savaites po gydymo jonažolės preparatais pabaigos.
HMG KO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Lovastatinas Simvastatinas	Netirta. Numatoma, kad vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, gali labai padidėti lovastatino ir simvastatino koncentracijos plazmoje. (dėl CYP3A slopinimo)	Dėl lovastatino ir simvastatino koncentracijų plazmoje padidėjimo gali pasireikšti miopatija, įskaitant rabdomiolizę. Taigi sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su lovastatinu ir simvastatinu kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas 10 mg vieną kartą per parą	atorvastatino AUC ↑ 3-4 kartus atorvastatino C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 kartų atorvastatino C _{max} ↑ ≈ 2 kartus # darunaviras / ritonaviras atorvastatino AUC ↑ 290 % ^Ω atorvastatino C _{max} ↑ 319 % ^Ω atorvastatino C _{min} ND ^Ω ^Ω su 800/150 mg darunaviro / kobicistato	Jeigu norima gydyti atorvastatinu kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama iš pradžių skirti 10 mg atorvastatino dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į klinikinį atsaką, atorvastatino dozę galima laipsniškai didinti.
Pravastatinas 40 mg vienkartinė dozė	pravastatino AUC ↑ 81 % [¶] pravastatino C _{min} NN pravastatino C _{max} ↑ 63 % [¶] Nedidelės dalies tiriamųjų šis rodiklis padidėjo iki 5 kartų	Jeigu reikia gydyti pravastatinu kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą pravastatino dozę ir dozę palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint vaistinių preparatų saugumą.
Rozuvastatinas 10 mg vieną kartą per parą	rozuvastatino AUC ↑ 48 % rozuvastatino C _{max} ↑ 144 % remiantis literatūroje paskelbtais duomenimis su darunaviru / ritonaviru rozuvastatino AUC ↑ 93 % [§] rozuvastatino C _{max} ↑ 277 % [§] rozuvastatino C _{min} ND [§] [§] su 800/150 mg darunaviro / kobicistato	Jeigu reikia gydyti rozuvastatinu kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą rozuvastatino dozę ir ją palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint vaistinių preparatų saugumą.
KITI LIPIDUS MODIFIKUOJANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Lomitapidas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad kartu vartojamas sustiprintas PREZISTA padidins lomitapido ekspoziciją. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių)

H₂-RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Ranitidinas 150 mg du kartus per parą	# darunaviro AUC ↔ # darunaviro C _{min} ↔ # darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA galima vartoti kartu su H ₂ -receptorių antagonistais nekeičiant dozių.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimuzas Takrolimuzas Everolimuzas	Netirta. Kartu su sustiprintu PREZISTA, vartojamų šių imunosupresantų ekspozicijos padidės. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu, rekomenduojamas imunosupresinių vaistinių preparatų terapinis stebėjimas. Nerekomenduojama vartoti sustiprinto PREZISTA kartu su everolimuzu.
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Netirta. Salmeterolį vartojant kartu su sustiprintu darunaviru, salmeterolio koncentracijos plazmoje gali padidėti.	Salmeterolį vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA nerekomenduojama. Vartojant tokį derinį, gali padidėti salmeterolio kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, rizika.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI / PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIJAUS PREPARATŲ GYDYMAS		
Metadonas Individualios dozės nuo 55 mg iki 150 mg vieną kartą per parą	R(-) metadono AUC ↓ 16 % R(-) metadono C _{min} ↓ 15 % R(-) metadono C _{max} ↓ 24 % PREZISTA/kobicistatas, priešingai, gali padidinti metadono koncentracijas plazmoje (žr. kobicistato PCS).	Pradėjus vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, metadono dozės keisti nebūtina. Vis dėlto vartojant kartu ilgą laiką, gali prireikti keisti metadono dozę. Taigi rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti palaikomąjį gydymą.
Buprenorfinas/ naloksonas 8/2 mg–16/4 mg vieną kartą per parą	buprenorfino AUC ↓ 11 % buprenorfino C _{min} ↔ buprenorfino C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfino AUC ↑ 46 % norbuprenorfino C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfino C _{max} ↑ 36 % naloksono AUC ↔ naloksono C _{min} NN naloksono C _{max} ↔	Klinikinė norbuprenorfino farmakokinetinių rodmenų padidėjimo reikšmė nenustatyta. Buprenorfino, vartojamo kartu su sustiprintu PREZISTA, dozės keisti gali neprireikti, bet rekomenduojama atidžiai stebėti, ar neatsiranda opijaus preparatų toksinio poveikio požymių.
Fentanilis Oksikodonas Tramadolis	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių analgetikų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, šiuos analgetikus vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA.

KONTRACEPTIKAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ESTROGENŲ		
Drospirenonas Etinilestradiolis (3 mg/0,02 mg kartą per parą) Etinilestradiolis Noretindronas 35 mikrogramai/ 1 mg vieną kartą per parą	drospirenono AUC ↑ 58 %[€] drospirenono C_{min} ND[€] drospirenono C_{max} ↑ 15 %[€] etinilestradiolio AUC ↓ 30 %[€] etinilestradiolio C_{min} ND[€] etinilestradiolio C_{max} ↓ 14 %[€] [€]su darunaviru / kobicistatu etinilestradiolio AUC ↓ 44 %^β etinilestradiolio C_{min} ↓ 62 %^β etinilestradiolio C_{max} ↓ 32 %^β noretindrono AUC ↓ 14 %^β noretindrono C_{min} ↓ 30 %^β noretindrono C_{max} ↔^β ^β su darunaviru / ritonaviru	Kai PREZISTA vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra drospirenono, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas dėl galimos hiperkalemijos. Kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogenų, vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama naudoti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Reikia stebėti, ar pacientėms, kurioms taikoma pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais, neatsiranda klininių estrogenų stokos požymių.
OPIOIDŲ ANTAGONISTAS		
Naloksegolas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su naloksegolų yra kontraindikuotinas.
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Vartojami erekcijos funkcijos sutrikimams gydyti Avanafilis Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Sąveikos tyrimo duomenimis [#] , pavartojus vienkartinę 100 mg sildenafilio dozę arba vienkartinę 25 mg sildenafilio dozę kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze, sisteminė sildenafilio ekspozicija buvo panaši.	Avanafilio ir sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Erekcijos sutrikimams gydyti skiriamus kitus FDE-5 inhibitorius vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, reikia atsargiai. Jeigu sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį reikia vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama per 48 valandas suvartoti ne didesnę kaip 25 mg vienkartinę sildenafilio dozę, per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 2,5 mg vienkartinę vardenafilio dozę arba per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 10 mg vienkartinę tadalafilio dozę.
Vartojami plautinei arterinei hipertenzijai gydyti Sildenafilis Tadalafilis	Netirta. Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą sildenafilį arba tadalafilį vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, sildenafilio arba tadalafilio koncentracijos plazmoje gali padidėti. (CYP3A slopinimas)	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, kurią galima vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, nenustatyta. Vartojant šiuos preparatus kartu, padidėja su sildenafilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo tikimybė (įskaitant regėjimo sutrikimus, hipotenziją, erekcijos pailgėjimą ir apalimą). Todėl sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamu sildenafiliu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą tadalafilį vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA nerekomenduojama.

PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas 20 mg vieną kartą per parą	#darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA galima vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nekeičiant dozės.
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Buspironas Klorazepatas Diazepamas Estazolamas Flurazepamas Midazolamas (vartojamas parenteriniu būdu) Zolpidemas	Netirta. Raminamieji/migdomieji vaistiniai preparatai yra ekstensyviai metabolizuojami CYP3A. Vartojimas kartu su sustiprintu PREZISTA gali žymiai padidinti šių vaistinių preparatų koncentracijas. Jei parenteriniu būdu vartojamas midazolamas skiriamas kartu su sustiprintu PREZISTA, tai gali žymiai padidinti šio benzodiazepino koncentraciją plazmoje. Duomenys, kartu vartojant parenteriniu būdu vartojamą midazolamą kartu su kitais proteazių inhibitoriais, rodo galimą 3-4 kartų midazolamo koncentracijos plazmoje padidėjimą.	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kai sustiprintas PREZISTA skiriamas kartu su šiais raminamaisiais /migdomaisiais vaistiniais preparatais ir reikia apsvarstyti mažiausią raminamųjų/migdomųjų vaistinių preparatų dozę. Jei parenteriniu būdu vartojamas midazolamas skiriamas kartu su sustiprintu PREZISTA, tai reikia atlikti intensyvios terapijos ar panašiamo skyriuje, kur galimas intensyvus klinikinis stebėjimas ir atitinkamos gydymosi priemonės kvėpavimo slopinimo ir (arba) ilgos sedacijos atveju. Midazolamo dozės koregavimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama daugiau nei viena midazolamo dozė. Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su triazolamu arba geriamuoju midazolamu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių)
Midazolamas (geriamasis) Triazolamas		
PRIEŠLAIKINĖS EJAKULIACIJOS GYDYMAS		
Dapoksetinas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su dapoksetinu yra kontraindikuotinas.
UROLOGINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fezoterodinas Solifenacinas	Netirta.	Vartoti atsargiai. Stebėti, ar nepasireiškia fezoterodino ar solifenacino nepageidaujamos reakcijos, gali reikėti sumažinti fezoterodino ar solifenacino dozę.

Tyrimai atlikti su mažesne nei rekomenduojama darunaviro doze arba su kitokiu dozavimo režimu (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas“).

† PREZISTA, vartojamo kartu su 100 mg ritonaviro ir bet kuriais kitokiais PI (pvz.: (fos)amprenaviru ir tipranaviru) veiksmingumo ir saugumo tyrimų su ŽIV pacientais neatlikta. Atsižvelgiant į šiuolaikines gydymo rekomendacijas, gydyti dviem proteazės inhibitoriais paprastai nerekomenduojama.

‡ Tyrimai atlikti su tenofoviro dizoproksilio fumarato 300 mg kartą per parą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kaip įprasta, kai sprendžiama dėl antiretrovirusinių vaistų skyrimo nėščių moterų ŽIV infekcijos gydymui, tuo pačiu mažinant vertikalios ŽIV infekcijos perdavimo naujagimiui riziką, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir klinikinę patirtį, gydant nėščias moteris.

Reikiamų ir tinkamai kontroliuojamų darunaviro įtakos nėštumo baigtims tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze nėštumo metu vartoti galima tik tuo atveju, jeigu laukiamas naudingas poveikis pateisina galimą riziką.

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių), kuri gali būti susijusi su padidėjusia gydymo nesėkme ir padidėjusia ŽIV perdavimo vaisiui rizika. Todėl gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu ir moterims, kurios gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu metu pastoja, gydymą reikia keisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar darunaviras išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad darunaviras išsiskiria į gyvūnų pieną ir, vartojant dideles dozes (1 000 mg/kg kūno svorio per parą), sukelia toksiinį poveikį palikuonims.

Siekiant išvengti galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, PREZISTA gydomoms moterims reikia nurodyti, kad nežindytų kūdikių.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti.

Vaisingumas

Duomenų apie darunaviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Darunaviras neveikia žiurkių poravimosi ir vislumo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

PREZISTA derinys su kobicistatu arba ritonaviru gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems pagal gydymo planus, į kurių sudėtį įėjo PREZISTA kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, pasireiškė svaigulys, todėl į tai reikia atsižvelgti sprendžiant, ar pacientas gali vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio vystymo programos (n=2 613 anksčiau gydyti tiriamieji, kuriems buvo pradėtas gydymas 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro doze du kartus per parą) metu 51,3 % tiriamųjų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Bendra vidutinė tiriamųjų gydymo trukmė buvo 95,3 savaitės. Klinikinių tyrimų metu ir spontaniniuose pranešimuose dažniausiai nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas, išbėrimas, galvos skausmas ir vėmimas. Dažniausios sunkios reakcijos yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, miokardo infarktas, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, trombocitopenija, osteonekrozė, viduriavimas, hepatitas ir karščiavimas.

Tyrimo 96-os savaitės analizėje 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozės vieną kartą per parą anksčiau negydytiems tiriamiesiems saugumo duomenys buvo panašūs į 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozės du kartus per parą anksčiau gydytiems tiriamiesiems, išskyrus pykinimą, kuris dažniau pasitaikė anksčiau negydytiems tiriamiesiems. Skirtumas buvo dėl nestipraus pykinimo. Tyrimo 192-os savaitės anksčiau negydytų tiriamųjų, kurių vidutinė gydymo 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro doze vieną kartą per parą trukmė buvo 162,5 savaitės, analizėje naujų saugumo duomenų nebuvo nustatyta.

III fazės klinikinio tyrimo GS-US-216-130 su darunaviru/kobicistatu (n=313 anksčiau negydyti ir gydymą gavę tiriamieji) metu, 66,5 % pacientų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Vidutinė gydymo trukmė buvo 58,4 savaitės. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (28 %), pykinimas (23 %) ir bėrimas (16 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos yra cukrinis diabetas, padidėjęs jautrumas vaistui, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, bėrimas ir vėmimas.

Informacijos apie kobicistatą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $\leq 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos vartojant darunavirą/ritonavirą, nustatytos suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Nedažni	paprastoji pūslelinė
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
Reti	eozinofilų kiekio padidėjimas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>	
Nedažni	hipotirozė, skydliaukę stimuliuojančio hormono padaugėjimas kraujyje
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažni	cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, hiperlipidemija
Nedažni	podagra, anoreksija, apetito sumažėjimas, kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas, hiperglikemija, atsparumas insulinui, didelio tankio lipoproteinų sumažėjimas, apetito padidėjimas, polidipsija, laktato dehidrogenazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni	nemiga
Nedažni	depresija, orientacijos sutrikimas, nerimas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, košmarai, lytinio potraukio susilpnėjimas
Reti	sumišimo būklė, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	galvos skausmas, periferinė neuropatija, svaigulys
Nedažni	letargija, parestезija, hipostezija, skonio pojūčio išnykimas, dėmesio sutrikimas, atminties sutrikimas, somnolencija
Reti	apalpinimas, traukuliai, skonio pojūčio sutrikimas, miego fazių ritmo sutrikimas

<i>Akių sutrikimai</i>	
Nedažni	junginės hiperemija, akių sausumas
Reti	regos sutrikimas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
Nedažni	galvos sukimasis
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Nedažni	miokardo infarktas, krūtinės angina, QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas, tachikardija
Reti	ūminis miokardo infarktas, sinusinė bradikartija, palpitacija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažni	hipertenzija, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Nedažni	dusulys, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas
Reti	išskyros iš nosies
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	viduriavimas
Dažni	vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, amilazės padaugėjimas kraujyje, dispepsija, pilvo įtempimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte
Nedažni	pankreatitas, gastritas, gastroezofaginio refliekso liga, aftinis stomatitas, žiaukčiojimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, lipazės suaktyvėjimas, raugėjimas, burnos dizestezija
Reti	stomatitas, vėmimas krauju, lūpos uždegimas, lūpų sausumas, liežuvio apnašos
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažni	alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas
Nedažni	hepatitas, citolizinis hepatitas, kepenų steatozė, hepatomegalija, transaminazių aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, bilirubino padaugėjimas kraujyje, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, gama gliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažni	išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį ir niežtintįjį išbėrimą), niežulys
Nedažni	angioneurozinė edema, generalizuotas išbėrimas, alerginis dermatitas, dilgėlinė, egzema, eritema, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, alopecija, spuogai, odos sausumas, nagų pigmentacija

Reti	DRESS, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema, dermatitas, seborėjinis dermatitas, odos pažeida, nenormalus odos sausumas
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	mialgija, osteonekrozė, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, artralgija, galūnės skausmas, osteoporozė, kreatino fosfokinazės padaugėjimas kraujyje
Reti	skeleto raumenų sąstingis, artritas, sąnarių sąstingis
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažni	ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų akmenligė, kreatinino padaugėjimas kraujyje, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, šlapinimasis naktį, dažnas šlapinimasis
Reti	kreatinino klirensa per inkstus sumažėjimas
Reti	kristalinė nefropatija [§]
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažni	erekcijos sutrikimas, ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	astenija, nuovargis
Nedažni	karščiavimas, krūtinės skausmas, periferinė edema, negalavimas, karščio pojūtis, dirglumas, skausmas
Reti	šaltkrėtis, nenormalūs jutimai, odos ir gleivinių sausumas

[§] Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinio preparato poregistraciniu laikotarpiu. Remiantis preparato charakteristikų santraukos gairėmis (2-oji peržiūra, 2009 m. rugsėjo mėn.), šios nepageidaujamos reakcijos dažnis po vaistinio preparato registracijos buvo nustatytas, taikant „3-iają taisyklę“.

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos vartojant darunavirą/kobicistatą, nustatytos suaugusiems pacientams

Organų sistemų klasė Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
Nedažni	imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažni	anoreksija, cukrinis diabetas, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni	nenormalūs sapnai

<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	viduriavimas, pykinimas
Dažni	vėmimas, pilvo skausmas, pilvo įtempimas, dispepsija, dujų susikaupimas virškinimo trakte, kasos fermentų suaktyvėjimas
Nedažni	ūminis pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažni	kepenų fermentų suaktyvėjimas
Nedažni	hepatitas*, citolizinis hepatitas*
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni	išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį ir niežtintįjį išbėrimą, generalizuotas bėrimas ir alerginis dermatitas)
Dažni	angioneurozinė edema, niežulys, dilgėlinė
Reti	reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais*, Stivenso-Džonsono sindromas*
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė*, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažni	mialgija
Nedažni	osteonekrozė*
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Reti	kristalinė nefropatija*§
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažni	ginekomastija*
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	nuovargis
Nedažni	Astenija
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

* Apie šias nepageidaujamas reakcijas nebuvo pranešta klinikinių tyrimų su darunaviru/kobicistatu metu, tačiau stebėtos gydymo darunaviru/ritonaviru metu, todėl taip pat tikėtinos vartojant darunavirą/kobicistatą.

§ Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinio preparato poregistraciniu laikotarpiu. Remiantis preparato charakteristikų santraukos gairėmis (2-oji peržiūra, 2009 m. rugsėjo mėn.), šios nepageidaujamos reakcijos dažnis po vaistinio preparato registracijos buvo nustatytas, taikant „3-iąją taisyklę“.

Nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, išbėrimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites ir išnyko toliau dozuojant vaistinį preparatą. Pasireiškus sunkiai odos reakcijai, žr. 4.4 skyrių. Vienos grupės tyrime, kurio metu buvo tirtas darunavirio 800 mg vieną kartą per parą kartu su kobicistato 150 mg vieną kartą per parą ir kitais antiretrovirusiniais preparatais poveikis, 2,2 % pacientų nutraukė gydymą dėl bėrimo.

Klinikinių raltegraviro tyrimų su gydymą gavusiais pacientais programos metu buvo pastebėta, kad išbėrimas, nepriklausomai nuo jo priežasties, dažniau pasitaikydavo taikant gydymo planus su

PREZISTA/ritonaviru ir raltegraviru, palyginus su gydymo planais su PREZISTA/ritonaviru be raltegraviru, ar su raltegraviru be PREZISTA/ritonaviru. Išbėrimo, kurį tyrėjai susiejo su vaistų vartojimu, dažnis buvo panašus. Pagal ekspoziciją koreguotas išbėrimo dažnis (dėl visų priežasčių) 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8, o su vaistų vartojimu susijusio išbėrimo dažnis 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3. Klinikinių tyrimų metu stebėtas išbėrimas buvo nuo nesunkaus iki vidutinio sunkumo ir dėl jo nereikėjo nutraukti gydymo (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto raumenų sutrikimai

Gauta pranešimų apie gydymo proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su NATI, ryšį su padidėjusiu kreatinkinazės (CPK) aktyvumu, mialgija, miozitu ir (retai) rabdomiolize.

Gauta pranešimų apie osteonekrozę, ypač pacientams, kurie turėjo bendrai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo toli pažengusia ŽIV liga arba jiems buvo taikytas ilgalaikis sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems asmenims, kuriems pradedant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG) yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomę ar liekamąją oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams

Hemofilija sergantiems ir antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams buvo pastebėti padidėjusio spontaninio kraujavimo atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

PREZISTA, vartojamo kartu su ritonaviru, saugumo įvertinimas vaikų populiacijos pacientams pagrįstas trijų II fazės klinikinių tyrimų 48 savaitės saugumo duomenų analize. Buvo vertintos šios pacientų grupės (žr. 5.1 skyrių):

- 80 ŽIV-1 užsikrėtusių 6-17 metų ir ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų populiacijos pacientų, kuriems pirmiau nebuvo taikytas ARG, kurie gydymui gavo PREZISTA tabletes su maža ritonaviro doze du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.
- 21 ŽIV-1 užsikrėtęs vaikų populiacijos pacientas nuo 3 iki < 6 metų ir sveriančių nuo 10 kg iki < 20 kg (16 dalyvių kūno masė buvo nuo 15 kg iki < 20 kg), kuriems pirmiau buvo taikytas ARG, kurie gydymui gavo PREZISTA geriamąją suspensiją su maža ritonaviro doze du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.
- 12 ŽIV-1 užsikrėtusių vaikų populiacijos pacientų nuo 12 iki 17 metų ir sveriančių ne mažiau kaip 40 kg, kurie gydymui gavo PREZISTA tabletes su maža ritonaviro doze vieną kartą per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. (žr. 5.1 skyrių).

Iš viso, saugumo pobūdis šiems vaikams ir paaugliams buvo panašus į suaugusiųjų populiacijos.

PREZISTA, vartojamo kartu su kobicistatu, saugumo įvertinimas vaikų populiacijos pacientams buvo atliktas su 12 metų ir jaunesniais kaip 18 metų paaugliais, sveriančiais ne mažiau kaip 40 kg (kuriems buvo taikytas gydymas, pasireiškė virusologinis slopinimas, N=7), klinikinio tyrimo GS-US-216-0128 metu. Šio su paaugliais tiriamaisiais atlikto tyrimo saugumo analizės nenustatė naujų saugumo duomenų, lyginant su žinomu darunaviru ir kobicistato saugumo pobūdžiu suaugusiems tiriamiesiems.

Kitų specialių grupių pacientai

Ligoniai, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) hepatito C virusinė infekcija

Tarp 1 968 jau gydytų pacientų, kurie 600 mg PREZISTA vartojo kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, buvo 236 pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) hepatito C virusine infekcija. Abiejomis infekcijomis užsikrėtusiems pacientams kepenų transaminazių suaktyvėjimo pradinio tyrimo metu ir gydymo metu tikimybė buvo didesnė, palyginti su tais, kurie nesirgo lėtiniu virusiniu hepatitu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie PREZISTA, vartojamo kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, ūminį perdozavimą žmonėms yra mažai. Sveikiems savanoriams vartojant vienkartinės iki 3 200 mg darunaviro geriamojo tirpalo ir iki 1 600 mg darunaviro tablečių kartu su ritonaviru dozes, nepageidaujamo poveikio simptomų nepastebėta.

PREZISTA specifinio priešnuodžio nėra. PREZISTA perdozavimo gydymas – tai bendros palaikomosios priemonės, įskaitant ligonio gyvybinių rodiklių ir klinikinės būklės stebėjimą. Kadangi labai daug darunaviro būna susijungusio su baltymais, vargu, ar dializė būtų naudinga didesniai veikliosios medžiagos kiekiui pašalinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AE10.

Veikimo mechanizmas

Darunaviras yra ŽIV-1 proteazės dimerizacijos ir katalitinio aktyvumo inhibitorius (K_D yra $4,5 \times 10^{-12}$ mol). Jis selektyviai slopina ŽIV koduotą Gag-Pol poliproteinų skilimą virusu apkrėstose ląstelėse, tuo būdu trukdydamas susidaryti subrendusioms užkrečiamoms viruso dalelėms.

Antivirusinis aktyvumas in vitro

Darunaviras veikia laboratorines ir klininkines ŽIV-1 bei laboratorines ŽIV-2 padermes ūmiai infekuotose T ląstelėse, žmogaus periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse ir žmogaus monocituose ar makrofaguose; jo vidutinės EC_{50} reikšmės svyruoja nuo 1,2 iki 8,5 nmol (0,7 iki 5,0 ng/ml). Darunaviras *in vitro* veikia daugelį pirmą kartą išskirtų ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, E, F, G) ir O grupės padermių – jo EC_{50} reikšmės svyruoja nuo < 0,1 iki 4,3 nmol.

Šios EC_{50} reikšmės gerokai mažesnės už 50 % toksinę koncentraciją ląstelėms, kuri svyruoja nuo 87 μ mol iki > 100 μ mol.

Atsparumas

In vitro darunavirui atsparių virusų selekcija iš įprastinių ŽIV-1 vyko ilgai (> 3 metai). Selekciniai virusai negalėjo augti, kai darunaviro koncentracija buvo didesnė kaip 400 nmol. Šiomis sąlygomis selekcionuoti virusai, kurių jautrumas darunavirui buvo sumažėjęs (23-50 kartų), proteazės gene turėjo nuo 2 iki 4 pakeistų aminorūgščių. Sumažėjęs atsiradusių virusų jautrumas darunavirui atrankos eksperimento metu negali būti paaiškinamas šių proteazės mutacijų atsiradimu.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems taikytas gydymas ARG (*TITAN* tyrimas ir jungtinė *POWER* 1, 2 ir 3 bei *DUET* 1 ir 2 tyrimų duomenų analizė), duomenys parodė, kad virusologinis atsakas į PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, susilpnėjo, jeigu prieš pradedant gydymą buvo 3 ar daugiau ASM darunavirui (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L arba M, T74P, L76V, I84V ir L89V) arba šios mutacijos atsirado gydymo metu.

Darunaviro EC₅₀ pradinio pokyčio didėjimas (FC) buvo susijęs su virusologinio atsako mažėjimu. Buvo nustatytos apatinė 10 ir viršutinė 40 klinikinės šio rodmens ribos. Buvo vertinama, kad izoliatai, kurių pradinis FC ≤ 10, yra jautrūs, izoliatų, kurių FC yra nuo 10 iki 40, jautrumas yra sumažėjęs, o izoliatai, kurių FC > 40, yra atsparūs (žr. klinikinių tyrimų duomenis).

Iš pacientų, vartojančių 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą, kuriems pasireiškė atkrytis dėl virusologinio atsako nepakankamumo, organizmo išskirti virusai, kurie prieš pradedant gydymą buvo jautrūs tipranavirui, didžiojoje daugumoje atvejų išliko jautrūs tipranavirui ir po gydymo.

Rečiausiai atsparumą įgavusių ŽIV virusų randama ARG dar negavusiems pacientams, kurie pirmą kartą gydomi darunaviru kartu su kitoku ARG.

Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų atsiradimas ir jautrumo PI išnykimas virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS*, *ODIN* ir *TITAN* tyrimų vertinamosios baigties metu.

	<i>ARTEMIS</i> 192 savaitė	<i>ODIN</i> 48 savaitė		<i>TITAN</i> 48 savaitė
	800/100 mg PREZISTA/rito naviro vieną kartą per parą n=343	800/100 mg PREZISTA/ritonavi ro vieną kartą per parą n=294	600/100 mg PREZISTA/ritona viro du kartus per parą n=296	600/100 mg PREZISTA/ritonavi ro du kartus per parą n=298
Bendras virusologinio atsako nepakankamumo atvejų skaičius ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė atkrytis	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Tiriamieji, kuriems niekada nepasireiškė infekcijos slopinimas	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties genotipai, kuriems atsirado mutacijos ^b , n/N				
Pirminės (pagrindinės) PI mutacijos	0/43	1/60	0/42	6/28
PI ASM	4/43	7/60	4/42	10/28
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties fenotipai, rodantys jautrumo PI išnykimą vertinamosios baigties metu, palyginti su pradiniu, n/N				
PI				
darunaviras	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviras	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanaviras	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviras	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviras	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviras	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviras	0/39	0/58	0/41	1/25

^a *TLOVR* su ne virusologinio atsako nepakankamumo cenzūravimu algoritmas, atsižvelgiant į ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, išskyrus *TITAN* (ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml).

^b IAS-JAV sąrašas.

Mažas atsparių ŽIV-1 virusų išsivystymo rodmuo stebėtas tarp pacientų, kuriems ARG netaikytas ir kurie buvo gydyti darunaviru/kobicistatu vieną kartą per parą, derinant su kitu ARG, pirmą kartą ir tarp pacientų, kuriems ARG buvo taikytas ir kuriems nebuvo darunavirui atsparių mutacijų, gydomų darunaviru ir kobicistatu derinant su kitu ARG. Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų išsivystymas ir atsparumo PI praradimas GS-US-216-130 tyrimo virusologinio atsako nepakankamumo vertinamoje baigtyje.

	GS-US-216-0130 48 savaitė	
	Kuriems gydymas netaikytas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą n=295	Kuriems gydymas taikytas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą n=18
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas ^a , ir genotipų duomenys, kuriems vertinamosios baigties metu atsirado mutacijos ^b , n/N		
Pirminės (pagrindinės)	0/8	1/7
PI mutacijos		
PI ASM	2/8	1/7
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas ^a , ir fenotipų duomenys, rodantys jautrumo PI išnykimą vertinamosios baigties metu ^c , n/N		
ŽIV PI		
darunaviras	0/8	0/7
amprenaviras	0/8	0/7
atazanaviras	0/8	0/7
indinaviras	0/8	0/7
lopinaviras	0/8	0/7
sakvinaviras	0/8	0/7
tipranaviras	0/8	0/7

^a Virusologinio atsako nepakankamumas apibrėžtas kaip: nenuslopintas patvirtintas ŽIV-1 RNR < 1 log₁₀ sumažėjimas nuo pradinio ir ≥ 50 kopijų/ml 8 savaitę; virusų kiekio padidėjimas: ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ir po to patvirtintas ŽIV-1 RNR padidėjimas iki ≥ 400 kopijų/ml ar patvirtintas > 1 log₁₀ ŽIV-1 RNR padidėjimas nuo žemiausio lygio, gydymo nutraukimai, esant ŽIV-1 RNR ≥ 400 kopijų/ml paskutinio vizito metu.

^b IAS-JAV sąrašas.

^c GS-US-216-130 tyrime pradinis fenotipas nebuvo prieinamas.

Kryžminis atsparumas

Iš 3 309 klinikinių padermių, atsparių amprenavirui, atazanavirui, indinavirui, lopinavirui, nelfinavirui, ritonavirui, sakvinavirui ir (arba) tipranavirui, 90 % padermių FC darunavirui buvo mažesnis kaip 10 kartų; tai rodo, kad daugumai PI atsparūs virusai lieka jautrūs darunavirui.

Virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS* tyrimo metu kryžminio atsparumo kitiems PI nepastebėta. GS-US-216-130 tyrime virusologinio atsako nepakankamumo atvejais nebuvo stebėta kryžminio atsparumo kitiems ŽIV PI.

Klinikinių tyrimų duomenys

Kobicistato darunavirui farmakokinetiką sustiprinantis poveikis buvo vertinamas I fazės tyrimo su sveikais tiriamaisiais, kuriems buvo skiriama 800 mg darunavirui kartu su 150 mg kobicistato arba su 100 mg ritonavirui vieną kartą per parą, metu. Nusistovėjus koncentracijai darunavirui, sustiprinto kobicistato, farmakokinetiniai parametrai buvo panašūs į darunavirui, sustiprinto ritonavirui, parametrus. Informacijos apie kobicistatą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Suaugę pacientai

Darunavirui 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems ARG netaikytas ir kuriems buvo taikytas ARG
GS-US-216-130 yra vienos grupės atviras III fazės tyrimas, skirtas įvertinti darunavirui su kobicistatu farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą, skiriant juos 313 ŽIV užsikrėtusių suaugusių pacientų (295 negavusiems gydymo ir 18 anksčiau gydytų). Pacientai vartojo 800 mg darunavirui vieną

kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato kartą per parą ir tyrėjo parinktu foniniu gydymo planu 2 aktyviais NATI.

ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kurie buvo tinkami šiam tyrimui, atrankos metu turėjo genotipą, neatsparų darunavirui (DRV-ASM) ir plazmoje ŽIV-1 RNR buvo $\geq 1\,000$ kopijų/ml. Toliau esančioje lentelėje parodyti GS-US-216-130 tyrimo 48-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys:

	GS-US-216-130		
Baigtys 48-tą savaitę	Kuriems gydymas netaikytas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n=295	Kuriems gydymas taikytas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n=18	Visi tiriamieji, vartoję darunavirą/kobicistatą 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n=313
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
ŽIV-1 RNR log vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu (log ₁₀ kopijų/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	+ 174	+ 102	+ 170

^a Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Paskutiniojo stebėjimo perkeltos į ateitį vertinimas.

PREZISTA 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems ARG netaikytas

PREZISTA/ritonaviro 800/100 mg vieną kartą per parą veiksmingumo įrodymai remiasi 192 savaitžių duomenų analize iš atsitiktinių imčių kontroliuojamo atviro III fazės klinikinio tyrimo ARTEMIS, kuriame tirti ŽIV-1 infekuoti pacientai, kuriems antiretrovirusinis gydymas nebuvo taikytas, lyginant gydymą PREZISTA/ritonaviro 800/100 mg vieną kartą per parą doze su gydymu lopinaviro/ritonaviro 800/200 mg doze per parą (skiriama vieną arba du kartus per parą). Abiem pacientų grupėms buvo skirtas vienodas foninis gydymo režimas, kurį sudarė tenofoviro dizoproksilo fumaratas 300 mg vieną kartą per parą ir emtricitabinas 200 mg vieną kartą per parą.

Toliau esančioje lentelėje parodyti ARTEMIS tyrimo 48-tos savaitės ir 96-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys.

ARTEMIS						
	48 savaitė ^a			96 savaitė ^b		
Vertinamosios baigtys	800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą n=343	800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą n=346	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)	800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą n=343	800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą n=346	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR ^c < 50 kopijų/ml Visi pacientai	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Kai pradinė ŽIV-RNR < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Kai pradinė ŽIV-RNR $\geq 100\,000$	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Kai pradinis CD4+ ląstelių skaičius < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Kai pradinis CD4+ ląstelių skaičius ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d

CD4+ ląstelių kiekio medianos pokytis, palyginti su pradiniu ($\times 10^6/l$) ^e	137	141		171	188	
---	-----	-----	--	-----	-----	--

^a Duomenys remiasi 48 savaitę atliktomis analizėmis.

^b Duomenys remiasi 96 savaitę atliktomis analizėmis.

^c Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^d Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^e Jei gydymas nebaigtas, tai prilyginta nesėkmei: jei pacientai gydymą nutraukė anksčiau laiko, pokytis įvertintas 0.

48 savaitės analizėje virusologinio atsako į gydymą PREZISTA/ritonaviru pakankamumas, apibrėžiamas kaip pacientų dalis procentais, kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje buvo < 50 kopijų/ml, buvo nustatytas (iš anksto nustatčius 12 % pakankamumo (*non-inferiority*) ribą) ir numatytų gydyti (angl. *Intent-To-Treat, ITT*) ir protokole esančioms pacientų populiacijoms. Šie rezultatai buvo patvirtinti ir ARTEMIS klinikinio tyrimo 96 savaitės duomenų analizėje. Šie rezultatai išliko iki 192 gydymo savaitės ARTEMIS klinikiniame tyrime.

PREZISTA 600 mg du kartus per parą dozės, vartojamos kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems buvo taikytas ARG

Duomenys apie PREZISTA vartojimo kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) veiksmingumą yra pagrįsti III fazės *TITAN* klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo ARG gavę, bet lopinaviro nevartoję pacientai, 96 savaitių, III fazės *ODIN* klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo taikytas ARG ir nebuvo DRV-ASM, 48 savaitės ir IIb fazės *POWER 1* ir 2 tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo taikytas ARG ir nustatytas didelis atsparumas PI, 96 savaitių duomenų analize.

TITAN yra atsitiktinių imčių kontroliuojamasis atviras III fazės PREZISTA vartojimo kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) palyginamasis su lopinaviro/ritonaviro vartojimu (400/100 mg du kartus per parą) ARG gydytiems, bet lopinaviro nevartojusiems ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems pacientams, tyrimas. Abiejose grupėse taikytas gydymas pagal optimizuotą pagrindinį planą (OPP), pagal kurį vartojami bent 2 antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai (NATI kartu su NNATI arba be NNATI).

Toliau esančioje lentelė parodyti *TITAN* tyrimo 48-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys.

<i>TITAN</i>			
Vertinamosios baigtys	600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą + OPP n=298	400/100 mg lopinaviro/ritonaviro du kartus per parą + OPP n=297	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
CD4+ ląstelių kiekio medianos pokytis, palyginti su pradiniu ($\times 10^6/l$) ^c	88	81	

^a Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^c NC=F.

Abiejose grupėse (numatytų gydyti pacientų ir populiacijos pagal protokolą) 48-tos savaitės analizės metu nustatytas neprastesnis virusologinis atsakas į gydymą PREZISTA/ritonaviru, kuris apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 400 kopijų/ml ir < 50 kopijų/ml (pasirinkta neprastesnio atsako riba 12 %), dalimi procentais. Šiuos duomenis patvirtino *TITAN* tyrimo 96-tos savaitės duomenų analizė, pagal kurią 60,4 % pacientų PREZISTA/ritonaviro grupėje ŽIV-1 RNR koncentracija 96-tą savaitę buvo < 50 kopijų/ml, palyginti su 55,2 % pacientų lopinaviro/ritonaviro grupėje [skirtumas: 5,2 %, 95 % PI (-2,8; 13,1)].

ODIN yra III fazės atsitiktinių imčių atviras klinikinis tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau taikytas ARG, kuriems planiniai genotipinio atsparumo tyrimai nerodė ASM darunavirui (t. y. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ir patikros metu ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 1 000 kopijų/ml, gydymas 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą buvo palygintas su gydymu 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą. Veiksmingumo analizė yra pagrįsta 48 savaitių gydymo duomenimis (žr. toliau esančią lentelę). Abiejose grupėse buvo taikytas optimizuotas pagrindinis gydymo planas (OPP) ≥ 2 NATI.

ODIN			
Baigtys	800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą + OPP n=294	600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą + OPP n=296	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Kurių pradinis ŽIV-1 RNR (kopijų /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)
Kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Kurių ŽIV-1 B tipo	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
AE tipo	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
C tipo	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Kitas ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

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

^d Vidurkio skirtumas.

^e Paskutiniojo stebėjimo perkelti į ateitį vertinimas.

Virusologinis atsakas 48-tą savaitę, apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml, procentine dalimi vartojant 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą buvo neprastesnis (pagal prieš tyrimą numatytą 12 % neprastesnio atsako ribą), palyginti su 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą numatytą gydyti ir OP grupėse.

Pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, gydymas 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą neturi būti taikomas, jeigu buvo nustatyta viena arba daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra ≥ 100 000 kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių x 10⁶/l (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Duomenys apie pacientus, infekuotus kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti.

POWER 1 ir **POWER 2** yra atsitiktinių imčių kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai, kurių metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau daugiau kaip 1 kartą gydymas pagal planą, kurio sudėtyje buvo PI, tapo neveiksmingas, gydymas PREZISTA kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) buvo palygintas su kontrolinės grupės pacientų, kuriems buvo taikytas tyrėjo parinktas gydymo planas su PI. Abiejų tyrimų metu buvo taikytas OPP, kurį sudarė ne mažiau kaip 2 NATI su enfuvirtidu (ENF) ar be jo.

Toliau lentelėje pateikti 48 savaičių ir 96 savaičių gydymo veiksmingumo duomenys, gauti susumavus *POWER 1* ir *POWER 2* tyrimų rezultatus.

Suminiai <i>POWER 1</i> ir <i>POWER 2</i> duomenys						
	48-tą savaitę			96-tą savaitę		
<i>Baigtys</i>	600/100 mg PREZISTA/ ritonaviro du kartus per parą n=131	Kontrolinė grupė n=124	Gydymo skirtumas	600/100 mg PREZISTA/ ritonaviro du kartus per parą n=131	Kontrolinė grupė n=124	Gydymo skirtumas
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml ^a	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) ^c	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) ^c
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu (× 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Paskutiniojo stebėjimo perkeltas į ateitį vertinimas.

^c 95 % pasikliautinis intervalas.

96 savaičių trukmės gydymo *POWER* klinikiniuose tyrimuose duomenų analizės rezultatai parodė ilgalaikį vaistinio preparato priešvirusinį veiksmingumą ir palankų poveikį imuninei sistemai.

Iš 59 pacientų, kurių atsakas po 48 savaičių gydymo pasireiškė pilnu ŽIV slopinimu (< 50 kopijų/ml), 47 pacientams (80 % pacientų, kuriems pasireiškė atsakas 48-tą savaitę) toks gydymo veiksmingumas išliko ir po 96 savaičių gydymo.

Pradinis genotipas ar fenotipas ir virusologinė baigtis

Prieš tyrimą buvęs genotipas ir darunaviro FC (jautrumo poslinkis, palyginti su palyginamuoju) pasirodė esąs prognostinis virusologinio atsako veiksnys.

Pacientų dalis (%), kuriems pasireiškė atsakas (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml 24-tą savaitę) į gydymą PREZISTA, vartojamu kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą), pagal prieš pradedant gydymą buvusį genotipą^a ir prieš gydymą buvusį darunaviro FC, ir gydymą enfuvirtidu (ENF): pagal POWER ir DUET tyrimuose gydytų ligonių analizę.

	Prieš pradedant gydymą buvusių mutacijų skaičius ^a				Prieš pradedant gydymą buvusį DRV FC ^b			
Atsakas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml 24-tą savaitę) %, n/N	Visos kitimo sritys	0-2	3	≥ 4	Visos kitimo sritys	≤ 10	10-40	> 40
Visi pacientai	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
Pacientai, kurie nevartojo/ne negydyti ENF ^c	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pacientai, kurie negydyti ENF ^d	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

^a Mutacijų, kurios pagal sąrašą susijusios su atsaku į gydymą PREZISTA/ritonaviru sumažėjimu (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ar M, T74P, L76V, I84V ar L89V), skaičius.

^b EC₅₀ pokytis kartais.

^c „Pacientai, kurie nevartojo/ne negydyti ENF“ yra tie pacientai, kuriems nereikėjo vartoti ENF arba kurie vartojo ENF, bet ne pirmą kartą.

^d „Pacientai, kurie negydyti ENF“ yra tie pacientai, kurie vartojo ENF pirmą kartą.

Vaikų populiacija

PREZISTA, vartojamo su ritonaviru, veiksmingumas vaikų populiacijos pacientams

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems buvo taikytas ARG (nuo 6 iki < 18 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 20 kilogramų)

DELPHI yra atviras II fazės PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 80 ARG gydytų ŽIV-1 užsikrėtusių 6-17 metų pacientų, sveriančių ne mažiau kaip 20 kg. Šie pacientai buvo gydyti PREZISTA/ritonaviro deriniu du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (dozavimo, atsižvelgiant į kūno svorį, rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje). Buvo vertinama, kad pasireiškė virusologinis atsakas, jeigu ŽIV-1 RNR kopijų plazmoje sumažėjo bent 1,0 log₁₀, palyginti su kiekiu prieš pradedant tyrimą.

Tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems buvo rizika nutraukti gydymą dėl ritonaviro geriamojo tirpalo netoleravimo (pvz., dėl blogo skonio), buvo leista vietoj jo vartoti kapsules. Iš 44 pacientų, vartojusių ritonaviro geriamąjį tirpalą, 27 pradėjo vartoti 100 mg kapsules ir viršijo ritonaviro dozę, apskaičiuotą pagal kūno svorį, be pastebimų saugumo pokyčių.

<i>DELPHI</i>	
<i>Baigtys 48-tą savaitę</i>	PREZISTA/ritonaviras n=80
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	47,5 % (38)
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	147

^a Vertinimai pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Nebaigimas reiškia nesėkmę: pacientai, nutraukę gydymą pirma laiko, priskiriami pokyčiui 0.

Remiantis *TLOVR* nevirusologinės nesėkmės patikslintu algoritmu, virusologinę nesėkmę patyrė 24 (30,0 %) pacientai, iš jų 17 (21,3 %) pacientų buvo rikošeto efektas, o 7 (8,8 %) pacientai nereagavo į gydymą.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems buvo taikytas ARG (nuo 3 iki < 6 metų)

PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais farmakokinetika, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas ART gydytiems ŽIV-1 infekuotiems vaikams ir paaugliams (21 tiriamajam), kurių amžius buvo nuo 3 iki < 6 metų, o svoris nuo 10 kg iki < 20 kg, buvo ištirti atvirame II fazės klinikiname tyrime **ARIEL**. Pacientai buvo gydyti pagal kūno masę apskaičiuota doze pagal dozavimo du kartus per parą planą: pacientai, kurių kūno masė yra nuo 10 kg iki < 15 kg, vartojo 25/3 mg/kg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą, o pacientai, kurių kūno masė yra nuo 15 kg iki < 20 kg, vartojo 375/50 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą. 48 savaitę PREZISTA/ritonaviru kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais gydomiems 16 pediatriinių pacientų, kurių svoris nuo 15 kg iki < 20 kg, ir 5 vaikams ir paaugliams, kurių svoris nuo 10 kg iki < 15 kg, buvo įvertintas virusologinis atsakas, apibrėžtas kaip pacientų dalis, kuriems patvirtintas viruso kiekis plazmoje buvo < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml (žr. 4.2 skyrių dėl rekomendacijų dozavimui pagal kūno svorį).

<i>ARIEL</i>		
<i>Baigtys 48-tą savaitę</i>	PREZISTA/ritonaviras	
	nuo 10 kg iki < 15 kg n=5	nuo 15 kg iki < 20 kg n=16
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+ procentinis pakitimas, palyginti su pradiniu ^b	4	4
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	16	241

^a Vertinimai pagal *TLOVR* algoritmą.

^b NC=F

Turimi veiksmingumo duomenys vaikams ir paaugliams, kurių svoris yra mažiau nei 15 kg, yra riboti, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems ARG netaikytas (nuo 12 iki < 18 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų)

DIONE yra atviras II fazės PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 12 ŽIV-1 užsikrėtusių nuo 12 iki ≤ 18 metų pacientų, sveriančių ne mažiau kaip 40 kg. Šie pacientai buvo gydyti 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro deriniu vieną kartą per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Buvo vertinama, kad pasireiškė virusologinis atsakas, jeigu ŽIV-1 RNR kopijų plazmoje sumažėjo bent 1,0 log₁₀, palyginti su kiekiu prieš pradedant tyrimą.

DIONE	
Baigtys 48-tą savaitę	PREZISTA/ritonaviras n=12
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ procentinis pakitimas, palyginti su pradiniu ^b	14
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	221
$\geq 1,0$ log ₁₀ virusinio krūvio sumažėjimas kraujo plazmoje palyginti su pradiniu	100%

^a Vertinimai pagal TLOVR algoritmą.

^b Nebaigimas reiškia nesėkmę: pacientai, nutraukę gydymą pirma laiko, priskiriami pokyčiui 0.

PREZISTA, vartojamo su kobicistatu, veiksmingumas vaikų populiacijos pacientams

Atvirame, II/III fazės tyrime GS-US-216-0128 buvo įvertinti 800 mg darunaviro ir 150 mg kobicistato (vartojamo kaip atskira tabletė) bei mažiausiai 2 NATI veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika 7 ŽIV-1 infekcija sergantiems, anksčiau gydytiems, sveriantiems mažiausiai 40 kg paaugliams, kuriems pasireiškė virusologinis slopinimas. Pacientams buvo skirtas pastovus gydymas antiretrovirusiniais vaistais preparatais (mažiausiai 3 mėnesius), kurį sudarė darunaviras, vartojamas su ritonaviru, derinyje su 2 NATI. Jie perėjo nuo gydymo ritonaviru prie gydymo 150 mg kobicistato doze vieną kartą per parą ir tęsė gydymą darunaviru (N=7) bei 2 NATI.

Virusologinės baigtys paaugliams, kuriems buvo taikytas ARG ir kuriems 48-ąją savaitę pasireiškė virusologinis slopinimas	
GS-US-216-0128	
Baigtys 48-ąją savaitę	Darunaviras / kobicistatas + mažiausiai 2 NATI (N=7)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml pagal FDA momentinio vaizdo metodą	85,7 % (6)
CD4+ procentinis vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^a	-6,1 %
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^a	-342 ląstelių/mm ³

^a Trūkstanti duomenys neįrašomi (stebėjimo duomenys).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Darunaviro/ritonaviro (600/100 mg du kartus per parą arba 800/100 mg vieną kartą per parą) derinio vartojimas kartu su pagrindiniu gydymo planu buvo įvertintas klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 36 nėščios moterys (po 18 kiekvienoje grupėje) antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais ir pogimdyminiu laikotarpiu. Virusų slopinimo atsakas išsilaikė per visą tiriamąjį laikotarpį abiejose grupėse. Trisdešimt vienos (31) tiriamosios, kurioms gimdymo metu buvo tęsiamas antiretrovirusinis gydymas, kūdikiams nebuvo nustatyta kūdikių užsikrėtimo infekcijos nuo motinos atvejų. Naujų kliniškai

reikšmingų saugumo duomenų, palyginti su jau žinomais darunaviro/ritonaviro vartojimo saugumo ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems duomenimis, negauta (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Darunaviro, vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru, farmakokinetinės savybės įvertintos, tiriant sveikus suaugusius savanorius ir ŽIV-1 infekuotus asmenis. Darunaviro ekspozicija ŽIV-1 infekuotų ligonių organizme buvo didesnė negu sveikų asmenų. Darunaviro ekspozicijos padidėjimą ŽIV-1 apkrėstų ligonių organizme, palyginti su sveikų asmenų, galima paaiškinti didesne alfa-1 rūgščiojo glikoproteino (ARG) koncentracija ŽIV-1 apkrėstų asmenų plazmoje, dėl to daugiau darunaviro jungiasi su plazmos ARG, taigi susidaro didesnė vaistinio preparato koncentracija plazmoje.

Darunavirą daugiausia metabolizuoja CYP3A. Kobicistatas ir ritonaviras slopina CYP3A, tuo labai didindami darunaviro koncentraciją plazmoje.

Informacijos apie kobicistato farmakokinetines savybes žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Absorbcija

Išgertas darunaviras greitai absorbuojamas. Didžiausia darunaviro koncentracija plazmoje, kartu vartojant nedidelę ritonaviro dozę, paprastai susidaro po 2,5-4,0 valandų.

Išgertos vienkartinės vieno darunaviro 600 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 37 %, o geriamos kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą padidėja apytikriai iki 82 %. Bendras stiprinamasis farmakokinetinis ritonaviro poveikis, kai viena 600 mg darunaviro dozė geriama su ritonaviru po 100 mg du kartus per parą, yra maždaug 14 kartų padidėjusi sisteminė darunaviro ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant darunavirą nevalgius kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, reliatyvus jo biologinis prieinamumas yra mažesnis negu vartojant pavalgį. Taigi PREZISTA tabletes reikia vartoti kartu su kobicistatu arba ritonaviru valgant. Maisto rūšis darunaviro ekspozicijos neveikia.

Pasiskirstymas

Apie 95 % darunaviro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausia su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu.

Suleidus į veną vieno darunaviro pasiskirstymo tūris buvo $88,1 \pm 59,0$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis), ir padidėjo iki $131 \pm 49,9$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) kartu pavartojus 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą.

Biotransformacija

In vitro eksperimentai su žmogaus kepenų mikrosomomis (ŽKM) rodo, kad daugiausia vyksta darunaviro oksidacinis metabolizmas. Darunavirą žymiu mastu metabolizuoja kepenų CYP sistema, beveik išimtinai izofermentas CYP3A4. ^{14}C -darunaviro tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad didžiąją plazmos radioaktyvumo dalį po vienkartinės 400/100 mg darunaviro ir ritonaviro dozės lėmė pradinė veiklioji medžiaga. Žmogaus organizme aptikti ne mažiau kaip 3 darunaviro oksidaciniai metabolitai; visi jie įprastines ŽIV padermes veikė bent 10 kartų silpniau negu darunaviras.

Eliminacija

Po 400/100 mg ^{14}C -darunaviro ir ritonaviro dozės pavartojimo apie 79,5 % šios dozės buvo randama išmatose ir 13,9 % šlapime. Nepakitusio darunaviro išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 41,2 % ir 7,7 % suvartotos dozės. Darunaviro, vartoto su ritonaviru, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo apie 15 valandų.

Į veną suleisto vieno darunaviro (150 mg) ir pavartoto su nedideli ritonaviro doze klirensas buvo atitinkamai 32,8 l/val. ir 5,9 l/val.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 74 anksčiau gydytų 6-17 metų bei ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant pagal kūno svorį apskaičiuotas PREZISTA/ritonaviro dozes, darunaviro ekspozicija būna panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozes du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 14 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų amžiaus bei nuo 15 kg iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys parodė, kad, darunavirą dozuoiant pagal kūno svorį jo ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozę du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, farmakokinetikos 12 anksčiau ARG negydytų nuo 12 iki < 18 metų bei ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozes vieną kartą per parą, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozę vieną kartą per parą. Todėl pirmiau gydytiems paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg ir neturintiems su mutacijomis (DRV-RAMs)* susijusio atsparumo darunavirui, kurių plazmoje yra < 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir CD4⁺ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$, galima vartoti tokią patą dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, farmakokinetikos 10 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų bei mažiausiai nuo 14 iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant pagal svorį paskirtas dozes, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Be to, darunaviro ekspozicijos farmakokinetinio modeliavimo ir simuliacijos vaikų populiacijos pacientų nuo 3 iki < 18 metų organizme tyrimai patvirtino, kad darunaviro ekspozicijos yra tokios pat, kokios buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu, ir leido nustatyti PREZISTA/ritonaviro dozavimo planą, atsižvelgiant į kūno masę, vieną kartą per parą vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 15 kg, kuriems arba nebuvo, arba buvo taikytas ARG, nenustačius DRV-RAMs* ir kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje yra < 100 000 kopijų/ml bei CD4⁺ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.2 skyrių).

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

800 mg darunaviro, vartojamo kartu su 150 mg kobicistato, farmakokinetika vaikų populiacijos pacientams buvo tirta su 7 paaugliais nuo 12 metų iki <18 metų, sveriančiais mažiausiai 40 kg, GS-US-216-0128 tyrimo metu. Geometrinis darunaviro ekspozicijos vidurkis (AUC_{tau}) paaugliams buvo panašus, o kobicistato 19 % didesnis lyginant su ekspozicijomis suaugusiesiems, GS-US-216-0130 tyrimo metu vartojusiems 800 mg darunaviro kartu su 150 mg kobicistato. Pastebėtas kobicistato skirtumas nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu.

	Suaugusieji tyrime GS-US-216-0130, 24-ąją savaitę (Nuoroda)^a Vidurkis (%CV) GMKV	Suaugusieji tyrime GS-US-216-0128, 10-ąją dieną (Tyrimas)^b Vidurkis (%CV) GMKV	GMKV santykis (90 % PI) (Tyrimas / nuoroda)
N	60 ^c	7	
DRV FK Parametrai			
AUC_{tau} (val.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)

C_{tau} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
KOBI FK Parametrai			
AUC_{tau} (val.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Tiriamųjų, vartojusių DRV 800 mg + KOBI 150 mg 24-osios savaitės intensyvūs farmakokinetikos (FK) duomenys.

^b Tiriamųjų, vartojusių DRV 800 mg + KOBI 150 mg 10-osios dienos intensyvūs FK duomenys.

^c N=59 AUC_{tau} ir C_{tau} .

^d Tyrimo GS-US-216-0128 metu koncentracija prieš dozę (0-inę valandą) buvo naudojama kaip pakaitinė 24-ių valandų koncentracija, siekiant įvertinti AUC_{tau} ir C_{tau} .

^e N=57 ir N=5 C_{tau} geometrinis mažiausių kvadratų vidurkis (GMKV) atitinkamai tyrime GS-US-216-0130 ir tyrime GS-US-216-0128.

Vyresni žmonės

ŽIV infekuotų ligonių populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, darunaviro farmakokinetika nelabai priklauso nuo amžiaus (nuo 18 iki 75 metų) (tirta 12 ≥ 65 metų ŽIV infekuotų ligonių) (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto duomenys apie farmakokinetiką vyresnių kaip 65 metų pacientų organizme yra labai riboti.

Lytis

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, ŽIV infekuotų moterų organizme darunaviro ekspozicija buvo šiek tiek didesnė (16,8 %), palyginti su vyru. Šis skirtumas nėra kliniškai svarbus.

Inkštų funkcijos sutrikimas

¹⁴C darunaviro ir ritonaviro masės balanso tyrimo duomenimis, apie 7,7 % suvartoto darunaviro išsiskiria su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Nors darunaviro apykaita ligonių, kurių inkstų veikla sutrikusi, organizme netirta, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys parodė, kad darunaviro farmakokinetika nebuvo labai pakitusi, kai ŽIV infekuotų ligonių inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas 30-60 ml/min., n=20) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunavirą daugiausia metabolizuoja ir šalina kepenys. Kartotinių vaistinio preparato dozių tyrime skiriant PREZISTA ir ritonaviro (600/100 mg) derinį du kartus per parą nustatyta, kad bendros darunaviro koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo panašūs į sveikų žmonių rodiklius, tačiau nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo atitinkamai apytiksliai 55 % ir 100 % didesni. Klinikinė šio padidėjimo reikšmė nėra žinoma, todėl PREZISTA reikia vartoti atsargiai. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis darunaviro farmakokinetikai dar nėra tirtas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Bendroji darunaviro ir ritonaviro ekspozicija nėštumo metu po 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozės du kartus per parą ir 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozės vieną kartą per parą išgėrimo gydymo antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais plano sudėtyje paprastai buvo mažesnė, palyginti su ekspozicija po gimdymo. Vis dėlto, neprišijungusio (t. y. veikliojo) darunaviro farmakokinetiniai rodmenys nėštumo metu sumažėjo mažiau, palyginti su rodmenimis po gimdymo, dėl to, kad neprišijungusio darunaviro frakcija nėštumo metu būna didesnė, palyginti su šia frakcija po gimdymo.

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=12) ^a	Trečiasis nėštumo trimestras (n=12)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
$AUC_{12\text{ val.}}$, ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11, įvertinat $AUC_{12\text{ val.}}$.

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=17)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=15)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
$AUC_{24\text{ val.}}$, 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

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 28 %, 26 % ir 26 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 18 %, 16 % mažesni ir 2 % didesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 33 %, 31 % ir 30 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 29 %, 32 % ir 50 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu kartą per parą nėštumo metu lėmė mažą darunaviro ekspoziciją. Moterims, vartojančioms darunaviro / kobicistato derinio antrojo nėštumo trimestro metu, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 49 %, 56 % ir 92 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 37 %, 50 % ir 89 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Neprisijungusio darunaviro frakcija taip pat smarkiai sumažėjo, įskaitant C_{max} sumažėjimą maždaug 90%. Pagrindinė šių mažų ekspozicijų priežastis – pastebimas kobicistato ekspozicijos sumažėjimas dėl su nėštumu susijusio fermento indukcijos (žr. toliau).

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/150 mg darunaviro/kobicistato derinio dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=7)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=6)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24\text{ val.}}$, 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

Kobicistato ekspozicija buvo mažesnė nėštumo metu, galimai lemianti sumažėjusį darunaviro sustiprinantį poveikį. Antrojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 50 %, 63 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo. Trečiojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 27 %, 49 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Darunaviro toksikologiniai tyrimai, kurių metu preparato ekspozicija buvo artima klinikinei, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, o darunaviro ir ritonaviro derinio su žiurkėmis ir šunimis.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis duomenimis, darunaviro poveikis buvo ribotas. Grauzikų organizme daugiausiai veikiami organai buvo kraujodaros sistema, kraujo krešėjimo sistema, kepenys ir skydliaukė. Įvairiai, tačiau nedaug sumažėjo su raudonosiomis kraujų ląstelėmis susiję rodmenys, kartu pailgėjo aktyvinto dalinio tromboplastino laikas.

Pokyčiai buvo pastebėti kepenyse (hepatocitų hipertrofija, vakuolizacija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas) ir skydliaukėje (folikulų hipertrofija). Darunavirą vartojant kartu su ritonaviru žiurkėms, nežymiai sustiprėjo poveikis raudonųjų kraujo ląstelių rodmenims, kepenims ir skydliaukei bei padažnėjo kasos salelių fibrozė (tik žiurkių patinams), palyginti su poveikiu skiriant vien darunavirą. Tiriant šunis, jokio ryškaus toksinio poveikio ar veikiamo organo nenustatyta, esant ekspozicijai, tolygiai klinikinei ekspozicijai, kai gydoma rekomenduojamomis dozėmis.

Tyrimo su žiurkėmis metu, esant toksiniam poveikiui patelei, sumažėjo geltonkūnių ir implantacijų skaičius. Priešingai, darunaviras neveikė poravimosi ar vislumo, dozuojant jį iki 1 000 mg/kg per parą ir esant mažesnei ekspozicijai ($AUC - 0,5$ karto) už ekspoziciją žmogui, gydomam kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Nebuvo pastebėta teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, vartojant vien darunavirą minėtomis dozėmis, o pelėms – vartojant jo derinį su ritonaviru. Ekspozicijos lygis buvo mažesnis negu gydant žmones kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Prenatalinės ir postnatalinės žiurkių raidos tyrimo duomenimis, darunaviras (su ritonaviru ar be jo) laikinai mažino palikuonių kūno svorį žindymo laikotarpiu ir nežymiai vėlino akių ir ausų atsivėrimą. Darunaviro derinys su ritonaviru sumažino 15-ą žindymo dieną į gąsdinimą reagavusių šuniukų skaičių ir trumpino šuniukų išgyvenamumą žindymo metu. Šie reiškiniai gali būti antriniai ir priskiriami su pienu išsiskiriančios ir (ar) toksinį poveikį patelei sukeliančios veikliosios medžiagos poveikiui. Nei vienas darunaviras, nei jo derinys su ritonaviru neveikė po atjunkymo. Jaunoms žiurkėms, kurios nuo 23 iki 26 dienų laikotarpyje gaudavo darunaviro, buvo stebimas didesnis mirtingumas, o kai kuriems gyvūnams kartu su traukuliais. Pavartojus panašias mg/kg kūno svorio dozes tarp 5 ir 11 gyvenimo dienos jaunų žiurkių grupėje, vaistinio preparato ekspozicija plazmoje, kepenyse ir smegenyse buvo žymiai didesnė nei suaugusių žiurkių tarpe, o po 23 gyvenimo dienos ekspozicijos rodikliai abiejose grupėse tapo panašūs. Tikėtina, kad tokį ekspozicijos padidėjimą dalinai galima paaiškinti jaunų žiurkių vaistinį preparatą metabolizuojančių fermentų nebrandumu. 26 gyvenimo dieną vienkartinę 1 000 mg/kg kūno svorio dozę ar nuo 23 iki 50 gyvenimo dienos kartotines 500 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozes gavusių jaunų žiurkių tarpe gydymo sąlygoto mirtingumo nebuvo stebėta, o ekspozicijos ir toksiškumo rodikliai buvo panašūs į suaugusių žiurkių.

Kadangi neaišku, kada susiformuoja hematoencefalinis barjeras ir pradeda gamintis kepenų fermentai žmogaus organizme, PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze jaunesniems kaip 3 metų vaikams vartoti negalima.

Darunaviro kancerogeninis poveikis buvo tiriamas iki 104 savaičių laikotarpyje skiriant vaistinį preparatą pelėms ir žiurkėms per įvestą enterinį zondą. Pelėms buvo skirtos 150, 450 ir 1 000 mg/kg kūno svorio per parą dozės, tuo tarpu žiurkės gavo 50, 150 ir 500 mg/kg kūno svorio per parą dozes. Abiejų rūšių patinų ir patelių tarpe buvo stebimas nuo dozės priklausomas hepatoceliulinių adenomų ir karcinomų atsiradimo skaičiaus padidėjimas. Žiurkių patinų tarpe buvo pastebėtos skydliaukės folikulinės adenomos. Darunaviro skyrimas nesukėlė statistškai reikšmingo kitų rūšių gerybinių ar

piktybinių navikų atsiradimo atvejų pelėms ir žiurkėms padažnėjimo. Manoma, kad graužikų tarpe stebėto hepatoceliulinių ir skydliaukės navikų atsiradimo klinikinė reikšmė žmogui yra nedidelė. Skiriant kartotines darunaviro dozes žiurkėms, stebėta kepenų mikrosomų fermentų indukcija ir padidėjusi skydliaukės hormonų eliminacija, kas žiurkėms (bet ne žmonėms) sąlygojo polinkį skydliaukės navikų atsiradimui. Skiriant didžiausias vaistinio preparato dozes, bendrosios darunaviro ekspozicijos (remiantis AUC) santykis su ekspozicija žmonių organizme vartojant rekomenduojamas terapines vaistinio preparato dozes sudarė 0,4-0,7 pelių tarpe ir 0,7-1,0 žiurkių tarpe.

2 metus skiriant darunavirą tokia pačia, kaip ir žmogui, ar mažesne ekspozicija, buvo stebimi inkstų pakitimai pelėms (nefrozę) ir žiurkėms (lėtinė progresuojanti nefropatija).

Atlikus seriją *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, tarp jų Ames atvirkštinės mutacijos tyrimą, chromosomų aberacijos žmogaus limfocituose tyrimą bei *in vivo* pelių mikrobranduolių mėginį, mutageninio ar genotoksinio darunaviro poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hidroksipropilceliuliozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Karmeliozės natrio druska
Citrinų rūgštis monohidratas
Sukralozė
Braškių kremo skonio medžiaga
Maskuojanti skonio medžiaga
Metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E219)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Negalima šaldyti ar užšaldyti. Saugoti nuo pernelyg didelio karščio.
Laikyti gamintojo pakuotėje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

200 ml suspensijos gintaro spalvos daugiadozis stiklo buteliukas su polipropileno uždoriu su MTPE įklotu ir 6 ml geriamosios dozės dozavimo pipetė, sugraduota kas 0,2 ml. Buteliuko kaklelyje yra mažo tankio polietileno (MTPE) įdėklas, kuris pritaikytas dozavimo pipetei.

Pakuotėje yra vienas buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš kiekvieną vartojimą buteliuką reikia energingai pakratyti. Pateikiamos geriamos suspensijos dozavimo pipetės negalima naudoti kitiems vaistams dozuoti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/380/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2007 m. vasario mėn. 12 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. rugsėjo mėn. 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PREZISTA 75 mg plėvele dengtos tabletės
PREZISTA 150 mg plėvele dengtos tabletės
PREZISTA 600 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

PREZISTA 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu).

PREZISTA 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu).

PREZISTA 600 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje tabletėje yra didžiausia 2,750 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110) dozė.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

PREZISTA 75 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė.

Baltos kapsulės pavidalo 9,2 mm tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta „75“, o kitoje – „TMC“.

PREZISTA 150 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė.

Balta ovali 13,7 mm tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta „150“, o kitoje – „TMC“.

PREZISTA 600 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė.

Oranžinė ovali 21,1 mm tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta „600MG“, o kitoje – „TMC“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, kuriems diagnozuota žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcija, gydymas PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze ir kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 skyrių).

PREZISTA 75 mg, 150 mg ir 600 mg tabletės galima vartoti pagal tinkamą dozavimo planą (žr. 4.2 skyrių):

- antiretrovirusinį gydymą (ARG) gavusių suaugusių pacientų, įskaitant anksčiau tinkamai gydytus daugeliu antiretrovirusinių vaistinių preparatų, ŽIV-1 infekcijai gydyti;
- vyresnių kaip 3 metų vaikų ir paauglių, kurių kūno svoris ne mažesnis kaip 15 kg, ŽIV-1 infekcijai gydyti.

Sprendžiant, ar pradėti gydyti pacientus PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze, reikia atidžiai išnagrinėti kiekvieno paciento ankstesnį gydymą ir su skirtingų vaistinių preparatų vartojimu susijusias būdingas viruso mutacijas. Gydymas PREZISTA turi būti skiriamas, atsižvelgiant į

genotipinio ar fenotipinio tyrimo rezultatus (jei tai atliekama) ir paciento ankstesnį gydymą (žr 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ŽIV infekcijos gydymo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas. Pradėjus gydymą PREZISTA, pacientams reikia patarti, kad nekeistų dozavimo, vaisto formos ir nenutrauktų gydymo nepasitarę su sveikatos priežiūros specialistu.

Dozavimas

PREZISTA visada reikia vartoti per burną kartu su maža ritonaviro, stiprinančio farmakokinetiką, doze ir taip pat kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Taigi prieš pradėdant gydyti PREZISTA, reikia susipažinti su ritonaviro preparato charakteristikų santrauka.

Taip pat tiekama PREZISTA geriamoji suspensija pacientams, kurie negali praryti PREZISTA tablečių (žr. PREZISTA geriamos suspensijos preparato charakteristikų santrauką).

Suaugusieji pacientai, kuriems taikytas ARG

Rekomenduojamoji PREZISTA dozė yra 600 mg du kartus per parą, vartojama kartu su 100 mg ritonaviro doze du kartus per parą valgant. PREZISTA 75 mg, 150 mg ir 600 mg tabletes galima vartoti, norint vaistinį preparatą dozuoti pagal 600 mg dozės vartojimo du kartus per parą planą.

Rekomenduojamos dozės vartojimas naudojant PREZISTA 75 mg ir 150 mg tabletes yra tinkamas, kai yra padidėjusio jautrumo specifinėms dažo medžiagoms tikimybė arba sunku nuryti 600 mg tabletes.

Suaugusieji pacientai, kuriems ARG netaikytas

Dozavimo rekomendacijas pacientams, kuriems ARG netaikytas, žr. PREZISTA 400 mg ir 800 mg tablečių preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems ARG netaikytas (nuo 3 iki 17 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų)

PREZISTA ir ritonaviro dozavimas vaikų populiacijos pacientams pagal kūno masę pateiktas žemiau esančioje lentelėje.

Rekomenduojama PREZISTA ir ritonaviro dozė negydytiems vaikų populiacijos pacientams (3-17 metų)^a	
Kūno svoris (kg)	Dozė (vieną kartą per parą valgant)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonaviro (vieną kartą per parą)
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonaviro (vieną kartą per parą)
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonaviro (vieną kartą per parą)

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 mg/ml.

Vaikų populiacijos pacientai (nuo 3 iki 17 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kg), kuriems taikytas ARG

Paprastai rekomenduojama vartoti PREZISTA du kartus per parą kartu su ritonaviru, valgant.

Galima taikyti dozavimo planą, pagal kurį PREZISTA, vartojant vieną kartą per parą kartu su ritonaviru valgio metu, galima gydyti pacientus, kurie pirmiau buvo gydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, bet neturi su mutacijomis susijusio atsparumo darunavirui (DRV-ASM)* ir kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje < 100 000 kopijų/ml, o CD4+ ląstelių kiekis ≥ 100 ląstelių x 10⁶/l.

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

PREZISTA ir ritonaviro dozavimas vaikų populiacijos pacientams pagal kūno masę pateiktas žemiau esančioje lentelėje. Rekomenduojama PREZISTA dozė, kurią reikia vartoti kartu su maža ritonaviro doze, negali būti didesnė už suaugusiems rekomenduojamą dozę (600/100 mg du kartus per parą arba 800/100 mg vieną kartą per parą).

Rekomenduojama PREZISTA tablečių ir ritonaviro dozė gydytiems vaikų populiacijos pacientams (3-17 metų)^a		
Kūno svoris (kg)	Dozė (vieną kartą per parą valgant)	Dozė (du kartus per parą valgant)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonaviro (vieną kartą per parą)	375 mg PREZISTA/50 mg ritonaviro ^a (du kartus per parą)
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonaviro (vieną kartą per parą)	450 mg PREZISTA/60 mg ritonaviro ^a (du kartus per parą)
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonaviro (vieną kartą per parą)	600 mg PREZISTA/100 mg ritonaviro ^a (du kartus per parą)

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 mg/ml.

Vaikų populiacijos pacientams, kuriems pirmiau buvo taikytas ARG, rekomenduojama nustatyti ŽIV genotipą. Visgi, jeigu ŽIV genotipavimo tyrimo atlikti neįmanoma, ŽIV proteazės inhibitoriumi pirmiau negydytiems vaikų populiacijos pacientams rekomenduojama skirti PREZISTA ir ritonavirą pagal dozavimo planą vieną kartą per parą, o pacientams, kurie buvo gydyti ŽIV proteazės inhibitoriumi, pagal dozavimo planą du kartus per parą.

Jeigu gali būti padidėjęs jautrumas kuriai nors specifinei dažo medžiagai, rekomenduojamą PREZISTA dozę galima gauti, vartojant vien tik 75 mg ir 150 mg tabletes arba 100 mg/ml geriamąją suspensiją.

Patarimas praleidus dozę

Jei PREZISTA ir (ar) ritonaviro dozė yra praleista ir dar nepraėjo 6 valandos nuo įprastinio dozės vartojimo laiko, pacientams reikia patarti paskirtą PREZISTA ir ritonaviro dozę suvartoti kartu su maistu kaip įmanoma greičiau. Jei nuo įprastinio dozės vartojimo praėjo daugiau nei 6 valandos, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistą gerti įprastiniu laiku.

Ši rekomendacija yra paremta duomenimis apie darunavirą, vartoto kartu su ritonaviru, pusinės eliminacijos periodą (15 val.) ir rekomenduojamą intervalą tarp vaistinio preparato dozių (maždaug 12 val.).

Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas per 4 val. vemia, kitą PREZISTA vartojamo su ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas vemia praėjus daugiau kaip 4 val., jam nereikia vartoti kitos PREZISTA vartojamo su ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Specialių grupių pacientai

Vyresni žmonės

Duomenys apie šios grupės pacientus yra riboti, todėl šios grupės pacientams PREZISTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunaviras yra metabolizuojamas kepenų sistemoje. Pacientams, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, vaistinio preparato dozės keisti nereikia, tačiau šioms pacientams PREZISTA vartoti reikia atsargiai. Duomenų apie vaistinio preparato farmakokinetiką ligonių, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme nėra. Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, darunavirą ekspozicija organizme galėtų didėti, o vaistinio preparato saugumo savybės pablogėti. Dėl šių ypatumų PREZISTA draudžiama skirti pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams, PREZISTA su ritonaviru neturi būti vartojama, nes dozė šios populiacijos pacientams nenustatyta dėl nepakankamo pacientų skaičiaus (žr. 5.1 skyrių). PREZISTA/ritonaviro negalima vartoti jaunesniems kaip 3 metų vaikams dėl saugumo problemų (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Nuo kūno svorio priklausantis PREZISTA ir ritonaviro dozavimo planas pateiktas lentelėse anksčiau.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu darunaviro/ritonaviro dozės keisti nereikia. PREZISTA / ritonaviras turi būti vartojami nėštumo metu tik tada, kai galima nauda pateisina galimą riziką (žr. 4.4, 4.6 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Pacientams reikia patarti vartoti PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze per 30 minučių po valgymo pabaigos. Maisto rūšis neveikia darunaviro ekspozicijos (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu.

Stiprių CYP3A induktorių, tokių kaip rifampicinas, vartojimas kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su lopinaviro ir ritonaviro deriniu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su jonažolių (*Hypericum perforatum*) turinčiais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze vartojimas kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių koncentracijos plazmoje padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais. Tokios veikliosios medžiagos yra:

- alfuzozinas,
- amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas,
- astemizolas, terfenadinas,
- kolchicinas, kai vartojamas pacientams, kuriems yra inkstų ir (arba) kepenų nepakankamumas (žr. 4.5 skyrių),
- skalsių alkaloidai (pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas, metilergonovinas),
- elbasviras / grazopreviras,
- cisapridas,
- dapoksetinas,
- domperidonas,
- naloksegolas,
- lurazidonas, pimoizidas, kvetiapienas, sertindolas (žr. 4.5 skyrių),
- triazolamas, geriamasis midazolamas (apie atsargumo priemones vartojant midazolamą parenteriniu būdu, žr. 4.5 skyriuje),
- sildenafilis- kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, avanafilis,
- simvastatinas, lovastatinas ir lomitapidas (žr. 4.5 skyrių),
- tikagreloras (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Patariama reguliariai įvertinti virusologinį atsaką. Jeigu virusologinis atsakas yra nepakankamas arba jo nėra, reikia atlikti atsparumo mėginius.

PREZISTA visada reikia vartoti per burną su maža ritonaviro, stiprinančio farmakokinetiką, doze ir derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.2 skyrių). Prieš pradėdant gydymą PREZISTA, būtina perskaityti ritonaviro preparato charakteristikų santrauką.

Ritonaviro dozės didinimas virš rekomenduojamos 4.2 skyriuje ryškiau neveikia darunaviro koncentracijos. Nerekomenduojama keisti ritonaviro dozės.

Darunaviras daugiausia jungiasi su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Šis prisijungimas prie baltymo priklauso nuo koncentracijos ir nurodo jungimosi įsotinimą. Todėl negalima paneigti, kad vaistiniai preparatai, kurių didelė dalis susijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, gali būti išstumti iš jungties su baltymu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems taikytas ARG – dozavimas vieną kartą per parą

PREZISTA, vartojama kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze vieną kartą per parą ligoniams, kuriems taikytas ARG, negalima taikyti tiems pacientams, kuriems yra atsiradusi viena ar daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra $\geq 100\,000$ kopijų/ml, arba CD4⁺ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.2 skyrių). Gydymas kartu su optimizuotu pagrindiniu planu (OPP), kitokiu nei gydymu ≥ 2 NATI, šioje grupėje netirtas. Duomenys apie pacientus, užsikrėtusius kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

PREZISTA nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 3 metų arba sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams ir paaugliams (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas

PREZISTA / ritonaviras turi būti vartojami nėštumo metu tik tada, kai galima naudoti pateisinamą riziką. Reikėtų atsargiai skirti nėščioms moterims, kurioms kartu reikia vartoti kitų vaistinių preparatų, nes tai gali dar sumažinti darunaviro ekspoziciją (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vyresni žmonės

Duomenys apie 65 metų ir vyresnių ligonių gydymą PREZISTA yra riboti, todėl vyresniems pacientams PREZISTA reikia skirti atsargiai, nes jų kepenų funkcija dažniau būna susilpnėjusi, jie dažniau serga kitomis ligomis ir dažniau gydomi kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos reakcijos

Darunaviro / ritonaviro klinikinio vystymo programos metu ($n=3\,063$) sunkių odos reakcijų, kurios gali būti susijusios su karščiavimu ir (arba) transaminazių suaktyvėjimu, buvo nustatyta 0,4 % pacientų. Retais atvejais ($< 0,1$ %) pasireiškė DRESS (vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, angl., *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ir Stivenso ir Džonsono sindromas, o po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę. Jeigu atsiranda sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų, PREZISTA vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Tokie požymiai ar simptomai gali būti (bet ne vien tik šie) sunkus išbėrimas arba išbėrimas, pasireiškiantis kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslelėmis, burnos pažeidimais, konjunktyvitu, hepatitu ir (arba) eozinofilija.

Išbėrimas dažniau pasireiškė anksčiau gydytiems pacientams, kuriems buvo taikyti gydymo režimai su PREZISTA ir ritonaviro deriniu ir raltegraviru, palyginti su pacientais, kurie vartojo PREZISTA ir ritonaviro derinį be raltegraviro arba raltegravirą be PREZISTA (žr. 4.8 skyrių).

Darunaviro struktūroje yra dalis sulfonamido. Pacientams, kuriems nustatyta alergija sulfonamidams, PREZISTA vartoti reikia atsargiai.

Hepatotoksinis poveikis

Vartojant PREZISTA ir ritonaviro derinį, buvo pranešimų apie vaistinių preparatų sukeltą hepatitą (t. y. ūminis hepatitas, citolizinis hepatitas). Darunaviro / ritonaviro klinikinio vystymo programos metu ($n=3\,063$) hepatitas buvo diagnozuotas 0,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas sudėtinis

antiretrovirusinis gydymas PREZISTA ir ritonaviro deriniu. Pacientams, kurių kepenų funkcija prieš pradedant gydymą yra sutrikusi, įskaitant sergantiesiems lėtiniu aktyviu hepatitu B ar C, kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra didesnė, įskaitant sunkias nepageidaujamas reakcijas kepenims, kurie gali būti mirtini. Jeigu kartu yra taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, žr. atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Prieš pradedant gydymą PREZISTA ir ritonaviro deriniu, turi būti atlikti atitinkami laboratoriniai tyrimai ir pacientai turi būti stebimi gydymo metu. Reikia apsvarstyti būtinybę įdėmiau stebėti pacientų, kurie kartu serga lėtiniu hepatitu, kepenų ciroze arba kurių transaminazės prieš gydymą yra suaktyvėjusios, AST ir (arba) ALT, ypač pirmus keletą gydymo PREZISTA ir ritonaviro deriniu mėnesių.

Jeigu pacientui vartojant PREZISTA su ritonaviru atsiranda arba pasunkėja buvęs kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant kliniškai reikšmingą kepenų fermentų suaktyvėjimą ir [arba] simptomus, tokius kaip nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, šlapimo patamsėjimas, kepenų skausmingumas, hepatomegaliją), reikia skubiai apsvarstyti būtinybę pertraukti arba nutraukti gydymą.

Gretutinės būklės

Kepenų funkcijos sutrikimas

PREZISTA veiksmingumas ir saugumas ligoniams, kurie serga sunkiais gretutiniais kepenų funkcijos sutrikimais, nebuvo nustatytas, todėl pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, PREZISTA vartoti negalima. Dėl nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje padidėjimo pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, PREZISTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, specialių atsargumo priemonių ar būtinybės keisti darunaviro / ritonaviro dozę nėra. Daug darunaviro ir ritonaviro būna susijungusio su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina, kad daug jų pasišalintų atliekant hemodializę ar peritoninę dializę. Taigi dializuojamiems pacientams specialių atsargumo priemonių ar būtinybės keisti dozę nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Hemofilija sergantys pacientai

Esama pranešimų apie sustiprėjusį kraujavimą, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes, gydant proteazių inhibitoriais (PI) asmenis, sergančius A ir B tipo hemofilija. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip 50 % atvejų gydymas PI buvo tęsiamas arba atnaujinamas, jei buvo nutrauktas. Manoma, kad tarp kraujavimo ir gydymo PI yra priežastinis ryšys, tačiau jo mechanizmas neišaiškintas. Hemofilija sergančius asmenis reikia įspėti apie sustiprėjusio kraujavimo galimybę.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Osteonekrozė

Nors yra manoma, kad osteonekrozės etiologijoje yra daug faktorių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkų imunitinės sistemos slopinimą bei didesnį kūno masės indeksą), yra buvę pranešimų apie pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gavusiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), išsivysčiusius osteonekrozės atvejus. Ligoniams reikia patarti kreiptis į gydytoją atsiradus sąnarių skausmui, sustingimui ar pasunkėjus judesiams.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

Pradėjus ŽIV infekuotų asmenų, kurių imunitetas labai nuslopintas, sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į nesukeliančius simptomų ar išlikusius oportunistinius patogenus, pasireiškianti sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar pasunkėjusiais simptomais. Paprastai tokia reakcija pastebima pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Būdingi pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir (arba) židininė mikobakterinė infekcija ir *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau žinomas kaip *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Būtina įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, jei reikia, gydyti. Be to, klinikinių tyrimų metu vartojant PREZISTA su maža ritonaviro doze, buvo stebimi paprastosios ar juostinės pūslelinės paaktyvėjimo atvejai.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Yra atlikta keletas vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų su mažesnėmis už rekomenduojamas darunaviro dozėmis, todėl kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis gali būti pilnai neįvertintas ir gali prireikti tolesnio klinikinio vaistinio preparato saugumo stebėjimo. Pilna informacija apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais yra pateikta 4.5 skyriuje.

Efavirenzą vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA vieną kartą per parą, darunaviro C_{min} gali būti suboptimalios. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su PREZISTA, reikia taikyti gydymo 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą planą (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A bei P-glikoproteinu (P-gp inhibitoriais), pasireiškė gyvybei pavojinga ir mirtina vaistų sąveika (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

PREZISTA 600 mg tablečių sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginę reakciją.

PREZISTA 75 mg, 150 mg ir 600 mg tabletėse yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Vaistiniai preparatai, kuriuos gali paveikti ritonaviru sustiprintas darunaviras

Darunaviras ir ritonaviras yra CYP3A, CYP2D6 ir P-gp inhibitoriai. Vartojant darunavirą / ritonavirą su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A ir (arba) CYP2D6 arba perneša P-gp, gali padidėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų gydomas poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

Darunavirą / ritonavirą vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių aktyvieji metabolitai susidaro veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyviojo (-ų) metabolito (-ų) koncentracija (-os) kraujyje ir galimai sukelti jų terapinio poveikio pradžią (žr. toliau esančioje sąveikų lentelėje).

PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių sisteminės ekspozicijos padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (siauras terapinis indeksas) (žr. 4.3 skyrių).

Bendras stiprinamasis farmakokinetinis ritonaviro poveikis yra maždaug 14 kartų padidėjusi sisteminė darunaviro ekspozicija, išgėrus vienkartinę 600 mg jo dozę kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą. Taigi PREZISTA būtina vartoti tik kartu su maža ritonaviro, stiprinančio farmakokinetiką, doze (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Klinikinio tyrimo metu vartojant kartu įvairius vaistinius preparatus, metabolizuojamus CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 citochromų, pavartojus darunavirą ir ritonavirą derinio buvo nustatytas CYP2C9 ir CYP2C19 citochromų aktyvumo padidėjimas ir CYP2D6 citochromo aktyvumo slopinimas, kuris gali būti dėl mažų ritonavirą dozių vartojimo. Kartu vartojant darunavirą, ritonavirą su vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2D6 citochromu (pvz., flekainidas, propafenonas, metoprololis), kraujo serume gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija, kuri gali padidinti arba pailginti jų terapinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas. Kartu vartojant darunavirą, ritonavirą su vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2C9 citochromu (pvz., varfarinas) ir CYP2C19 citochromu (pvz., metadonas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, kas gali sumažinti arba sutrumpinti jų terapinį poveikį.

Nors CYP2C8 citochromo poveikis buvo tiriamas tik *in vitro*, kartu vartojant darunavirą, ritonavirą ir kitus vaistinius preparatus, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2C8 citochromu (pvz., paklitakselis, roziglitazonas, repaglinidas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, kas gali sumažinti arba sutrumpinti jų terapinį poveikį.

Ritonaviras slopina vaistinius preparatus pernešančius P-glikoproteiną, OATP1B1 ir OATP1B3, o vartojimas kartu su minėtų pernešėjų substratais gali padidinti šių junginių koncentraciją plazmoje (pvz., dabigatrano eteksilato, digoksino, statinų ir bozentano; žr. toliau „Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelė“).

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunavirą / ritonavirą ekspoziciją

Darunaviras ir ritonaviras yra metabolizuojami CYP3A. Vartojant juos kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja CYP3A aktyvumą (pvz., rifampicinu, jonažolės turinčiais preparatais, lopinaviru), gali padidėti darunavirą ir ritonavirą klirensas, dėl ko sumažės šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje.

Vartojant darunavirą ir ritonavirą su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A aktyvumą (pvz., indinaviru, azolo grupės priešgrybeliniais preparatais, t. y. klotrimazolu), gali sumažėti darunavirą ir ritonavirą klirensas, dėl ko padidės šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Ši tarpusavio sąveika yra išvardyta toliau pateiktoje lentelėje.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelė

Sąveika tarp PREZISTA/ritonavirą ir antiretrovirusinių bei neantiretrovirusinių vaistinių preparatų išvardyta toliau esančioje lentelėje. Kiekvieno farmakokinetinio rodmenų pokyčio kryptis nurodyta rodyklėmis, remiantis geometrinio vidurkio pokyčio 90 % pasikliautiniu intervalu: 80-125 % ribose (↔), žemiau šių ribų (↓) arba virš šių ribų (↑) (nenustatyta – „NN“).

Atlikta keletas sąveikos tyrimų (toliau esančioje lentelėje pažymėti #), kurių metu buvo vartotos mažesnės už rekomenduojamas darunavirą dozes arba jis buvo skiriamas pagal skirtingus dozavimo planus (žr. 4.2 skyrių). Taigi kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis gali būti nepakankamai įvertintas ir gali prireikti klinikinio saugumo stebėjimo.

Toliau išvardytas vaistų sąveikos pavyzdžių sąrašas nėra išsamus, todėl reikia perskaityti kiekvieno kartu su PREZISTA vartojamo vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl metabolizmo būdo, sąveikos pobūdžio, galimos rizikos ir, jei vartojama kartu, reikia imtis tam tikrų veiksmų.

SĄVEIKA IR DOZAVIMO VARTOJANT KARTU SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS REKOMENDACIJOS		
Vaistinių preparatų pavyzdžiai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ŽIV VEIKIANTYS ANTIRETROVIRUSINIAI PREPARATAI		
<i>Integrazės gijos pernašos inhibitoriai</i>		
Dolutegraviras	dolutegraviro AUC ↓ 22 % dolutegraviro C _{24h} ↓ 38 % dolutegraviro C _{max} ↓ 11 % darunaviro ↔* * Naudojant kryžminių tyrimų palyginimus, pagrįstus istoriniais farmakokinetikos duomenimis	PREZISTA, skiriamą vartoti su maža ritonaviro doze ir dolutegraviru galima vartoti nekeičiant dozės.
Raltegraviras	Kai kurie klinikiniai tyrimai rodo, kad raltegraviras gali sukelti nedidelį darunaviro koncentracijų plazmoje sumažėjimą.	Šiuo metu neatrodo, kad raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijoms plazmoje būtų kliniškai reikšmingas. PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze ir raltegraviru galima vartoti nekeičiant dozės.
<i>Nukleo(z)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Didanozinas 400 mg vieną kartą per parą	didanozino AUC ↓ 9 % didanozino C _{min} NN didanozino C _{max} ↓ 16 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↔ darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze ir didanozinu galima vartoti nekeičiant dozės. Didanoziną reikia vartoti nevalgius, t. y. 1 val. prieš vartojant PREZISTA/ritonavirą arba praėjus 2 val. po PREZISTA/ritonaviro pavartojimo su maistu.
Tenofoviro dizoproksilis 245 mg vieną kartą per parą [†]	tenofoviro AUC ↑ 22 % tenofoviro C _{min} ↑ 37 % tenofoviro C _{max} ↑ 24 % #darunaviro AUC ↑ 21 % #darunaviro C _{min} ↑ 24 % # darunaviro C _{max} ↑ 16 % (tenofoviro ↑ dėl poveikio MDR-1 pernašai inkstų kanalėliuose)	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, vartojant kartu su tenofoviro dizoproksiliu, gali prireikti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, kurie serga gretutine sistetine arba inkstų liga, arba pacientams, kurie vartoja nefrotoksinį poveikį sukeliančių vaistinių preparatų.
Emtricitabinas / tenofoviro alafenamidas	Tenofoviro alafenamido ↔ Tenofoviro ↑	Rekomenduojama emtricitabino / tenofoviro alafenamido dozė yra 200 / 10 mg vieną kartą per parą, vartojant su PREZISTA su maža ritonaviro doze.
Abakaviras Emtricitabinas Lamivudinas Stavudinas Zidovudinas	Netirta. Atsižvelgiant į kitokį kitų NATI eliminacijos būdą (zidovudinas, emtricitabinas, stavudinas, lamivudinas šalinami daugiausiai per inkstus, o abakviro metabolizmo neveikia CYP450), sąveikos su šiomis vaistinėmis medžiagomis, vartojant PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze, nesitikima.	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su šiais NATI nekeičiant dozės.

Nenukleo(z)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)		
Efavirenzas 600 mg vieną kartą per parą	efavirenzos AUC ↑ 21 % efavirenzos C _{min} ↑ 17 % efavirenzos C _{max} ↑ 15 % #darunaviro AUC ↓ 13 % #darunaviro C _{min} ↓ 31 % #darunaviro C _{max} ↓ 15 % (efavirenzos ↑ dėl CYP3A slopinimo) (darunaviro ↓ dėl CYP3A sužadinimo)	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, vartojant kartu su efavirenzu, gali prireikti klinikinio paciento būklės stebėjimo, nes gali pasireikšti su efavirenzo ekspozicijos padidėjimu susijęs toksinis poveikis centrinei nervų sistemai. Efavirenzą vartojant kartu su 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą, darunaviro C _{min} gali būti suboptimalios. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su PREZISTA/ritonaviru, reikia taikyti 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozavimo du kartus per parą planą (žr. 4.4 skyrių).
Etravirinas 100 mg du kartus per parą	etravirino AUC ↓ 37 % etravirino C _{min} ↓ 49 % etravirino C _{max} ↓ 32 % darunaviro AUC ↑ 15 % darunaviro C _{min} ↔ darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro ir etravirino 200 mg doze du kartus per parą, galima vartoti nekeičiant dozės.
Nevirapinas 200 mg du kartus per parą	nevirapino AUC ↑ 27 % nevirapino C _{min} ↑ 47 % nevirapino C _{max} ↑ 18 % #darunaviras: koncentracijos atitiko istorijos duomenis (nevirapino ↑ dėl CYP3A slopinimo)	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su nevirapinu nekeičiant dozės.
Rilpivirinas 150 mg vieną kartą per parą	rilpivirino AUC ↑ 130 % rilpivirino C _{min} ↑ 178 % rilpivirino C _{max} ↑ 79 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 11 % darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su rilpivirinu nekeičiant dozės.
Proteazės inhibitoriai (PI), vartojami be papildomos mažos ritonaviro dozės †		
Atazanaviras 300 mg vieną kartą per parą	atazanaviro AUC ↔ atazanaviro C _{min} ↑ 52 % atazanaviro C _{max} ↓ 11 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔ Atazanaviras. 300/100 mg atazanaviro/ritonaviro vieną kartą per parą, palyginti su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą kartu su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą.	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su atazanaviru nekeičiant dozės.

Indinaviras 800 mg du kartus per parą	indinaviro AUC ↑ 23 % indinaviro C _{min} ↑ 125 % indinaviro C _{max} ↔ #darunaviro AUC ↑ 24 % #darunaviro C _{min} ↑ 44 % #darunaviro C _{max} ↑ 11 % Indinaviras. 800/100 mg indinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 800/400/100 mg indinaviro/darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 800 mg indinaviro du kartus per parą.	Vartojant kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, netoleravimo atveju gali prireikti vietoj 800 mg indinaviro dozės du kartus per parą vartoti po 600 mg du kartus per parą.
Sakvinaviras 1 000 mg du kartus per parą	#darunaviro AUC ↓ 26 % #darunaviro C _{min} ↓ 42 % #darunaviro C _{max} ↓ 17 % sakvinaviro AUC ↓ 6 % sakvinaviro C _{min} ↓ 18 % sakvinaviro C _{max} ↓ 6 % Sakvinaviras. 1 000/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 1 000/400/100 mg sakvinaviro/darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro kartu su 1 000 mg sakvinaviro du kartus per parą.	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, nerekomenduojama vartoti kartu su sakvinaviru.
Proteazės inhibitoriai (PI), vartojami kartu su maža ritonaviro doze[†]		
Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą Lopinaviras/ritonaviras 533/133,3 mg du kartus per parą	lopinaviro AUC ↑ 9 % lopinaviro C _{min} ↑ 23 % lopinaviro C _{max} ↓ 2 % darunaviro AUC ↓ 38 % [‡] darunaviro C _{min} ↓ 51 % [‡] darunaviro C _{max} ↓ 21 % [‡] lopinaviro AUC ↔ lopinaviro C _{min} ↑ 13 % lopinaviro C _{max} ↑ 11 % darunaviro AUC ↓ 41 % darunaviro C _{min} ↓ 55 % darunaviro C _{max} ↓ 21 % [‡] remiantis ne dozės normalizuotomis reikšmėmis	Dėl darunaviro ekspozicijos (AUC) sumažėjimo 40 %, tinkamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės nenustatytos. Taigi PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, vartojimas kartu su lopinaviru/ritonaviru kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
CCR5 ANTAGONISTAI		
Maraviroko 150 mg du kartus per parą	maraviroko AUC ↑ 305 % maraviroko C _{min} NN maraviroko C _{max} ↑ 129 % Darunaviro, ritonaviro koncentracijos atitiko ligos istorijos duomenis.	Skiriant vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, reikia vartoti 150 mg maraviroko dozę du kartus per parą.
α1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		

Alfuzozinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad PREZISTA padidins alfuzozino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas).	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, ir alfuzozino vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
ANESTETIKAI		
Alfentanilis	Netirta. Alfentanilio metabolizmą sąlygoja CYP3A ir PREZISTA, skiriamas su maža ritonaviro doze gali jį slopinti.	Vartojant kartu su PREZISTA, skiriamu su maža ritonaviro doze, gali reikėti sumažinti alfentanilio dozę ir stebėti, ar nepasireiškia pailgėjusio arba uždelsto kvėpavimo slopinimo rizika
ANTIANGININIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dizopiramidas Flekainidas Lidokainas (sisteminio vartojimo) Meksiletinas Propafenonas Amjodaronas Bepridilis Dronedaronas Ivabradinas Chinidinas Ranolazinas	Netirta. Tikėtina, kad PREZISTA gali padidinti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir (arba) CYP2D6 slopinimas)	Vartoti šiuos antiaritminius vaistinius preparatus reikia atsargiai ir rekomenduojama, jei įmanoma, stebėti terapines koncentracijas, kai skiriama kartu su PREZISTA, vartojamu su maža ritonaviro doze. PREZISTA, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, ir amjodarono, bepridilio, dronedarono, ivabradino, chinidino arba ranolazino vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Digoksinas 0,4 mg vienkartinė dozę	digoksino AUC ↑ 61 % digoksino C _{min} NN digoksino C _{max} ↑ 29 % (digoksino ↑ greičiausiai dėl P-gp slopinimo)	Digoksinas pasižymi siauru terapiniu indeksu, todėl darunavirą/ritonavirą vartojančiam pacientui gydymą digoksinu rekomenduojama pradėti nuo mažiausios galimos dozės. Vėliau digoksino dozę reikia atsargiai didinti, kol bus pasiektas reikiamas klinikinis poveikis, tuo pat metu stebint bendrą klinikinę paciento būklę.
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas 500 mg du kartus per parą	klaritromicino AUC ↑ 57 % klaritromicino C _{min} ↑ 174 % klaritromicino C _{max} ↑ 26 % #darunaviro AUC ↓ 13 % #darunaviro C _{min} ↑ 1 % #darunaviro C _{max} ↓ 17 % Vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, 14-OH-klaritromicino koncentracija plazmoje neišmatuota. (klaritromicino ↑ dėl CYP3A slopinimo ir galimo P-gp slopinimo)	Klaritromiciną vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, reikia atsargiai. Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, rekomenduojamą dozę žiūrėti klaritromicino preparato charakteristikų santraukoje.
ANTIKOAGULIAITAI / TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI		
Apiksabanas Rivaroksabanas	Netirta. Sustiprinto PREZISTA skyrimas kartu su šiais antikoaguliantais gali padidinti antikoaguliantų koncentracijas. (CYP3A ir (arba) P-gp slopinimas)	Sustiprintą PREZISTA vartoti kartu su tiesiogiai veikiančiu geriamuoju antikoaguliantu (TVGA), kurį metabolizuoja CYP3A4 ir perneša P-gp, nerekomenduojama, nes gali padidėti kraujavimo rizika.

Dabigatrano eteksilatas Edoksabanas	dabigatrano eteksilatas (150 mg): <u>vienkartinė darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozė:</u> dabigatrano AUC ↑ 72 % dabigatrano C _{max} ↑ 64 % <u>darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozė kartą per parą:</u> dabigatrano AUC ↑ 18 % dabigatrano C _{max} ↑ 22 %	Darunaviras/ritonaviras: Vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, reikia apsvarstyti klinikinį stebėjimą ir (arba) TVGA dozės sumažinimą, kai TVGA pernešamas P-gp, bet nėra metabolizuojamas CYP3A4, įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną.
Tikagreloras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintą PREZISTA vartojant kartu su tikagreloru, gali padidėti tikagreloro koncentracijos (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas).	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su tikagreloru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Klopidogrelis	Netirta. Tikėtina, kad, kartu vartojant sustiprintą PREZISTA ir klopidogrelį, sumažės klopidogrelio aktyviojo metabolito koncentracija kraujo plazmoje, kuri gali sumažinti klopidogrelio antitrombocitinį aktyvumą.	Nerekomenduojama kartu vartoti sustiprintą PREZISTA ir klopidogrelį. Rekomenduojama vartoti kitus antitrombocitinius vaistinius preparatus, kuriems neturi įtakos CYP slopinimas arba indukcija (pvz., prazugrelį).
Varfarinas	Netirta. Gali keistis kartu su darunaviru, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, vartojamo varfarino koncentracijos.	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, vartojant kartu su varfarinu, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta. Numatoma, kad fenobarbitalis ir fenitoinas mažins darunaviro ir jo farmakologinio stipriklio koncentraciją plazmoje. (dėl CYP450 izofermentų sužadinimo)	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, negalima vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais.
Karbamazepinas 200 mg du kartus per parą	karbamazepino AUC ↑ 45 % karbamazepino C _{min} ↑ 54 % karbamazepino C _{max} ↑ 43 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 15 % darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA/ritonaviro dozės rekomenduojama nekeisti. Jeigu PREZISTA/ritonavirą būtina skirti kartu su karbamazepinu, pacientus reikia stebėti, nes gali pasireikšti su karbamazepino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Reikia stebėti karbamazepino koncentraciją ir titravimo būdu nustatyti jo dozę, kuri būtina reikiamam atsakui sukelti. Remiantis tyrimų duomenimis, vaistinį preparatą vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, dozę gali tekti sumažinti nuo 25 % iki 50 %.
Klonazepamas	Netirta. Kartu vartojant sustiprintą PREZISTA su klonazepamu, gali padidėti klonazepamo koncentracijos (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, sustiprintą PREZISTA vartojant kartu su klonazepamu.

ANTIDEPRESANTAI		
Paroksetinas 20 mg vieną kartą per parą Sertralinas 50 mg vieną kartą per parą Amitriptilinas Dezipraminas Imipraminas Nortriptilinas Trazodonas	paroksetino AUC ↓ 39 % paroksetino C_{min} ↓ 37 % paroksetino C_{max} ↓ 36 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C_{min} ↔ #darunaviro C_{max} ↔ sertralino AUC ↓ 49 % sertralino C_{min} ↓ 49 % sertralino C_{max} ↓ 44 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C_{min} ↓ 6 % #darunaviro C_{max} ↔ PREZISTA, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, vartojimas kartu su šiais antidepresantais gali padidinti antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas)	Jei antidepresantai skiriami kartu su PREZISTA, vartojamu su maža ritonaviro doze, rekomenduojama titruoti antidepresantų dozę, remiantis klinikinio atsako į gydymą antidepresantais įvertinimu. Be to, reikia stebėti pacientų, vartojančių pastovias antidepresantų dozes ir pradėjusių vartoti PREZISTA, skiriamu su maža ritonaviro doze, atsaką į gydymą antidepresantais. Vartojant šiuos antidepresantus kartu su PREZISTA, skiriamu su maža ritonaviro doze, rekomenduojama stebėti klinikinę pacientų būklę ir gali reikėti koreguoti antidepresantų dozę.
VĖMIMĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Domperidonas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su domperidonu yra kontraindikuotinas.
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Vorikonazolas	Netirta. Ritonaviras gali mažinti vorikonazolo koncentraciją plazmoje. (sužadina CYP450 izofermentus)	Vorikonazolo negalima vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, išskyrus atvejus, kai vorikonazolo skyrimas pagrįstas naudos ir rizikos santykio įvertinimu.
Flukonazolas Izavukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Klotrimazolas	Netirta. PREZISTA gali padidinti priešgrybelinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje ir pozakonazolas, izavukonazolas, itraconazolas ar flukonazolas gali padidinti darunaviro koncentracijas. (CYP3A ir (arba) P-gp slopinimas) Netirta. Kartu su darunaviru, vartojamu su maža ritonaviro doze, sisteminiu būdu vartojamas klotrimazolas gali didinti darunaviro ir (arba) klotrimazolo koncentraciją plazmoje. darunaviro AUC_{24val.} ↑ 33 % (remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliu)	Vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę. Jei reikia vartoti kartu, itraconazolo paros dozė neturi viršyti 200 mg.
VAISTINIAI PREPARATAI PODAGRAI GYDYTI		
Kolchicinas	Netirta. Kolchiciną vartojant kartu su darunaviru, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, kolchicino ekspozicija gali padidėti. (CYP3A ir (arba) P-gp slopinimas)	Jei PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze reikia skirti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra normali, kolchicino dozę rekomenduojama sumažinti arba gydymą kolchicinu nutraukti. Pacientams, kurie serga inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimu, kolchicino vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

VAISTINIAI PREPARATAI NUO MALIARIJOS		
Artemeteras/ Lumefantrinas 80/480 mg, 6 dozės 0, 8, 24, 36, 48 ir 60 valandą	artemetero AUC ↓ 16 % artemetero C _{min} ↔ artemetero C _{max} ↓ 18 % dihidroartemisinino AUC ↓ 18 % dihidroartemisinino C _{min} ↔ dihidroartemisinino C _{max} ↓ 18 % lumefantrino AUC ↑ 175 % lumefantrino C _{min} ↑ 126 % lumefantrino C _{max} ↑ 65 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 13 % darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA kartu su artemeteru/lumefantrinu galima vartoti nekeičiant dozės, tačiau, dėl lumefantrino ekspozicijos padidėjimo derinį reikia vartoti atsargiai.
PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas Rifapentinas	Netirta. Rifapentinas ir rifampicinas stipriai sužadina CYP3A ir ženkliai sumažina kitų proteazės inhibitorių koncentracijas, o tai gali lemti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir atsparių virusų atsiradimą (CYP450 izofermentų sužadinimas). Mėginant kompensuoti sumažėjusią ekspoziciją didesnėmis kitų proteazės inhibitorių, vartojamų kartu su maža ritonaviro doze, dozėmis, vartojant rifampiciną daug dažniau pasireiškė kepenų reakcijos.	Nerekomeduojama vartoti rifapentino ir PREZISTA, skiriamo kartu su maža ritonaviro doze, derinio. Rifampicino vartojimas kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas 150 mg vieną kartą kas antrą parą	rifabutino AUC ^{**} ↑ 55 % rifabutino C _{min} ^{**} ↑ NN rifabutino C _{max} ^{**} ↔ darunaviro AUC ↑ 53 % darunaviro C _{min} ↑ 68 % darunaviro C _{max} ↑ 39 % ^{**} rifabutino veikliosios frakcijos visuma (pirminis vaistinis preparatas + 25- <i>O</i> -dezacetilmetabolitas) Sąveikos tyrimas parodė, kad rifabutino paros sisteminė ekspozicija, vartojant po 300 mg vieną kartą per parą arba po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą kartu su PREZISTA/ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą), buvo panaši, o aktyvaus metabolito 25- <i>O</i> -dezacetilrifabutino paros ekspozicija padidėjo maždaug 10 kartų. Be to, visos veikliosios rifabutino frakcijos AUC (pirminis vaistinis preparatas + 25- <i>O</i> -dezacetilmetabolitas) padidėjo 1,6 karto, o C _{max} liko panaši. Trūksta duomenų apie palyginamosios 150 mg dozės vartojimą vieną kartą per parą. (Rifabutinas sužadina CYP3A4 ir yra CYP3A4 izofermento substratas.) PREZISTA vartojant kartu su 100 mg ritonaviro ir vartojant kartu rifabutina (150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą), nustatytas sisteminės darunaviro ekspozicijos padidėjimas.	Pacientams, kurie gydomi tokiu vaistinių preparatų deriniu su PREZISTA, vartojamu kartu su ritonaviru, įprastą 300 mg rifabutino paros dozę reikia sumažinti 75 % (t. y. vartoti po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą) ir atidžiau stebėti, ar neatsiranda su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Dėl saugumo rifabutino dozę reikia apgalvotai skirti dar rečiau ir (arba) atidžiai stebėti rifabutino koncentraciją. Reikia atsižvelgti į oficialias ŽIV užsikrėtusių pacientų tuberkuliozės gydymo rekomendacijas. Remiantis PREZISTA/ritonaviro vartojimo saugumo duomenimis, šis darunaviro ekspozicijos padidėjimas vartojant rifabutina, nerodo, kad būtina keisti PREZISTA/ritonaviro dozes. Remiantis farmakokinetiniais modeliais, šis dozės sumažinimas 75 % yra pritaikomas ir pacientams, kurie vartoja kitokias nei 300 mg per parą rifabutino dozes.

PRIEŠNAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dazatinibas Nilotinibas Vinblastinas Vinkristinas Everolimuzas Irinotekanas	Netirta. Tikėtina, kad PREZISTA gali padidinti šių priešnavikinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Šių vaistinių preparatų koncentracijos gali padidėti dėl skyrimo kartu su PREZISTA, skiriamo su maža ritonaviro doze, ir dėl to gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šių preparatų vartojimu, rizika. Vartoti šiuos priešnavikinius vaistinius preparatus kartu su PREZISTA, skiriamo su maža ritonaviro doze, reikia atsargiai. Vartoti everolimuzą ar irinotekaną kartu su PREZISTA, skiriamu su maža ritonaviro doze, nerekomenduojama.
ANTIPSICHOTIKAI / NEUROLEPTIKAI		
Kvetiapinas	Netirta. Tikėtina, kad PREZISTA padidins šių antipsichotikų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti PREZISTA su maža doze ritonaviro ir kvetiapino draudžiama, nes tai gali padidinti su kvetiapinu susijusį toksiinį poveikį. Padidėjusios kvetiapino koncentracijos gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).
Perfenazinas Risperidonas Tioridazinas Lurazidonas Pimozidas Sertindolas	Netirta. Tikėtina, kad PREZISTA gali padidinti šių antipsichotikų koncentracijas plazmoje. (CYP3A, CYP2D6 ir (arba) P-gp slopinimas)	Skiriant kartu su PREZISTA, skiriamu su maža ritonaviro doze, gali reikėti sumažinti šių vaistų dozes. PREZISTA, skiriamo su maža ritonaviro doze, vartojimas kartu su lurazidonu, pimozidu arba sertindolu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
β-BLOKATORIAI		
Karvedilolis Metoprololis Timololis	Netirta. Tikėtina, kad PREZISTA gali padidinti šių β-blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 slopinimas)	Skiriant PREZISTA kartu su β-blokatoriais, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas. Turi būti apsvaistinta mažesnė β-blokatorių dozė.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Netirta. Galima tikėtis, kad PREZISTA, vartojamas kartu su maža ritonaviro doze, didins kalcio kanalų blokatorių koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A ir (arba) CYP2D6 slopinimo)	Šiuos vaistinius preparatus skiriant vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, rekomenduojamas klinikinis gydymo ir nepageidaujamo poveikio stebėjimas.

KORTIKOSTEROIDAI		
Kortikosteroidai pirmiausia metabolizuojami CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Flutikazonas: Klinikinio tyrimo metu sveikiems savanoriams 7 paras vartojant 100 mg ritonaviro kapsules du kartus per parą kartu su 50 µg flutikazono propionato į nosį (4 kartus per parą), flutikazono propionato koncentracija plazmoje reikšmingai padidėjo, tuo tarpu kai tikrasis kortizolio kiekis sumažėjo maždaug 86 % (90 % PI 82-89 %). Flutikazoną inhaliuojant, galima tikėtis didesnių pokyčių. Pacientams, kurie vartojo ritonavirą ir inhaliavo arba į nosį vartojo flutikazoną, pasireiškė sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos įtaka ritonaviro koncentracijai plazmoje nežinoma. Kiti kortikosteroidai: sąveika netirta. Šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti, kai vartojama kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, nes dėl to sumažėja kortizolio koncentracijos serume.	Kartu vartojant PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, ir kortikosteroidus (visais vartojimo būdais), kurie yra metabolizuojami CYP3A, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio išsivystymo rizika, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Vartoti kartu su CYP3A-metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, nebent galima nauda pacientui viršija riziką, tokiu atveju pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis. Kitokių kortikosteroidų, kurie yra mažiau priklausomi nuo CYP3A metabolizmo, pvz., beklametazono, vartojimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama ilgą laiką.
Deksametazonas (sisteminio vartojimo)	Netirta. Deksametazonas gali mažinti darunaviro koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A sužadinimo)	Sisteminio būdu vartoti deksametazoną kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, reikia atsargiai.
ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentanas	Netirta. Bozentaną vartojant kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, bozentano koncentracijos plazmoje gali padidėti. Tikėtina, kad bozentanas sumažins darunaviro ir (arba) jo farmakokinetikos stipriklio koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze, reikia stebėti, kaip pacientas toleruoja bozentaną.
HEPATITO C VIRUSĄ (HCV) TIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI		
NS3-4A proteazės inhibitoriai		
Elbasviras / grazopreviras	PREZISTA, vartojamas kartu su maža ritonaviro doze, gali padidinti grazopreviro ekspoziciją. (CYP3A ir OATP1B slopinimas)	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, vartojimas kartu su elbasviru / grazopreviru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras / pibrentasviras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas PREZISTA gali padidinti glekapreviro ir pibrentasviro ekspoziciją (P-gp, BCRP ir (arba) OATP1B1/3 slopinimas)	Nerekomenduojama skirti sustiprinto PREZISTA kartu su glekapreviru / pibrentasviru.

VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Numatoma, kad jonažolė mažins darunaviro ir ritonaviro koncentracijas plazmoje. (dėl CYP450 sužadinimo)	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, negalima vartoti kartu su vaistažolių preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jau vartoja jonažolės preparatų, jonažolės preparatų vartojimą reikia nutraukti ir, jeigu įmanoma, iširti virusų koncentraciją. Nutraukus jonažolės preparatų vartojimą, darunaviro (taip pat ir ritonaviro) ekspozicija gali padidėti. Toks sužadinamasis poveikis gali išsilaikyti mažiausiai 2 savaites po gydymo jonažolės preparatais pabaigos.
HMG KO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Lovastatinas Simvastatinas	Netirta. Numatoma, kad vartojant kartu su PREZISTA, vartojamu su maža ritonaviro doze, gali labai padidėti lovastatino ir simvastatino koncentracijos plazmoje. (dėl CYP3A slopinimo)	Dėl lovastatino ir simvastatino koncentracijų plazmoje padidėjimo gali pasireikšti miopatija, įskaitant rabdomiolizę. Taigi PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, vartojimas kartu su lovastatinu ir simvastatinu kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas 10 mg vieną kartą per parą	atorvastatino AUC ↑ 3-4 kartus atorvastatino C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 kartų atorvastatino C _{max} ↑ ≈ 2 kartus # darunaviras / ritonaviras	Jeigu norima gydyti atorvastatinu kartu su PREZISTA, vartojamu su maža ritonaviro doze, rekomenduojama iš pradžių skirti 10 mg atorvastatino dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į klinikinį atsaką, atorvastatino dozę galima laipsniškai didinti.
Pravastatinas 40 mg vienkartinė dozė	pravastatino AUC ↑ 81 % [¶] pravastatino C _{min} NN pravastatino C _{max} ↑ 63 % [¶] Nedidelės dalies tiriamųjų šis rodiklis padidėjo iki 5 kartų	Jeigu reikia gydyti pravastatinu kartu su PREZISTA, vartojamu su maža ritonaviro doze, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą pravastatino dozę ir dozę palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint vaistinių preparatų saugumą.
Rozuvastatinas 10 mg vieną kartą per parą	rozuvasatino AUC ↑ 48 % rozuvasatino C _{max} ↑ 144 % remiantis literatūroje paskelbtais duomenimis su darunaviru / ritonaviru	Jeigu reikia gydyti rozuvasatinu kartu su PREZISTA, vartojamu su maža ritonaviro doze, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą rozuvasatino dozę ir ją palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint vaistinių preparatų saugumą.
KITI LIPIDUS MODIFIKUOJANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Lomitapidas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad kartu vartojamas sustiprintas PREZISTA padidins lomitapido ekspoziciją. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

H₂-RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Ranitidinas 150 mg du kartus per parą	#darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su H ₂ -receptorių antagonistais nekeičiant dozių.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimuzas Takrolimuzas Everolimuzas	Netirta. Kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, vartojamų šių imunosupresantų ekspozicijos padidės. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu, rekomenduojamas imunosupresinių vaistinių preparatų terapinis stebėjimas. Nerekomenduojama vartoti everolimuzo su PREZISTA, skiriamo kartu su maža doze ritonaviro.
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Netirta. Salmeterolį vartojant kartu su darunaviru, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, salmeterolio koncentracijos plazmoje gali padidėti.	Salmeterolį vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, nerekomenduojama. Vartojant tokį derinį, gali padidėti salmeterolio kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, rizika.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI / PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIJAUS PREPARATŲ GYDYMAS		
Metadonas Individualios dozės nuo 55 mg iki 150 mg vieną kartą per parą	R(-) metadono AUC ↓ 16 % R(-) metadono C _{min} ↓ 15 % R(-) metadono C _{max} ↓ 24 %	Pradėjus vartoti kartu su PREZISTA/ritonaviru, metadono dozės keisti nebūtina. Vis dėlto vartojant kartu ilgą laiką, gali prireikti didinti metadono dozę, nes ritonaviras sužadina metadono metabolizmą. Taigi rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti palaikomąjį gydymą.
Buprenorfinas/ naloksonas 8/2 mg–16/4 mg vieną kartą per parą	buprenorfino AUC ↓ 11 % buprenorfino C _{min} ↔ buprenorfino C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfino AUC ↑ 46 % norbuprenorfino C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfino C _{max} ↑ 36 % naloksono AUC ↔ naloksono C _{min} NN naloksono C _{max} ↔	Klinikinė norbuprenorfino farmakokinetinių rodmenų padidėjimo reikšmė nenustatyta. Buprenorfino, vartojamo kartu su PREZISTA/ritonaviru, dozės keisti gali neprireikti, bet rekomenduojama atidžiai stebėti, ar neatsiranda opijaus preparatų toksinio poveikio požymių.
Fentanilis Oksikodonas Tramdolis	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių analgetikų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, šiuos analgetikus vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA.

KONTRACEPTIKAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ESTROGENŲ		
Drospirenonas Etinilestradiolis (3 mg/0,02 mg kartą per parą) Etinilestradiolis Noretindronas 35 mikrogramai/ 1 mg vieną kartą per parą	Netirta su darunaviru / ritonaviru. etinilestradiolio AUC ↓ 44 %^β etinilestradiolio C_{min} ↓ 62 %^β etinilestradiolio C_{max} ↓ 32 %^β noretindrono AUC ↓ 14 %^β noretindrono C_{min} ↓ 30 %^β noretindrono C_{max} ↔^β ^β su darunaviru / ritonaviru	Kai PREZISTA vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra drospirenono, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas dėl galimos hiperkalemijos. Kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogenų, vartojant kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze, rekomenduojama naudoti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Reikia stebėti, ar pacientėms, kurioms taikoma pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais, neatsiranda klinikinių estrogenų stokos požymių.
OPIOIDŲ ANTAGONISTAS		
Naloksegolas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su naloksegolais yra kontraindikuotinas.
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Vartojami erekcijos funkcijos sutrikimams gydyti Avanafilis Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Sąveikos tyrimo duomenimis[#], pavartojus vienkartinę 100 mg sildenafilio dozę arba vienkartinę 25 mg sildenafilio dozę kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze, sisteminė sildenafilio ekspozicija buvo panaši.	Avanafilio ir PREZISTA, skiriamo su maža doze ritonaviro, vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Erekcijos sutrikimams gydyti skiriamus kitus FDE-5 inhibitorius vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, reikia atsargiai. Jeigu sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį reikia vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, rekomenduojama per 48 valandas suvartoti ne didesnę kaip 25 mg vienkartinę sildenafilio dozę, per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 2,5 mg vienkartinę vardenafilio dozę arba per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 10 mg vienkartinę tadalafilio dozę.

Vartojami plautinei arterinei hipertenzijai gydyti Sildenafilis Tadalafilis	Netirta. Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą sildenafilį arba tadalafilį vartojant kartu su darunaviru, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, sildenafilio arba tadalafilio koncentracijos plazmoje gali padidėti. (CYP3A slopinimas)	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, kurią galima vartoti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, nenustatyta. Vartojant šiuos preparatus kartu, padidėja su sildenafilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo tikimybė (įskaitant regėjimo sutrikimus, hipotenziją, erekcijos pailgėjimą ir apalpimą). Todėl PREZISTA ir mažos ritonaviro dozės vartojimas kartu su plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamu sildenafiliu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą tadalafilį vartoti kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama.
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas 20 mg vieną kartą per parą	#darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nekeičiant dozės.
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Buspironas Klorazepatas Diazepamas Estazolamas Flurazepamas Midazolamas (vartojamas perenteriniu būdu) Zolpidemas Midazolamas (geriamasis) Triazolamas	Netirta. Raminamieji/migdomieji vaistiniai preparatai yra ekstensyviai metabolizuojami CYP3A. Skyrimas kartu su PREZISTA/ritonaviru gali žymiai padidinti šių vaistinių preparatų koncentracijas. Jei parenteriniu būdu vartojamas midazolamas skiriamas kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, gali žymiai padidinti šio benzodiazepino koncentraciją plazmoje. Duomenys, kartu vartojant parenteriniu būdu vartojamą midazolamą kartu su kitais proteazių inhibitoriais, rodo galimą 3-4 kartų midazolamo koncentracijos plazmoje padidėjimą.	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kai sustiprintas PREZISTA skiriamas kartu su šiais raminamaisiais /migdomaisiais vaistiniais preparatais ir reikia apsvarstyti mažiausią raminamųjų/migdomųjų vaistinių preparatų dozę. Jei parenteriniu būdu vartojamas midazolamas skiriamas kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, tai reikia atlikti intensyvios terapijos ar panašiamo skyriuje, kur galimas intensyvus klinikinis stebėjimas ir atitinkamos gydomosios priemonės kvėpavimo slopinimo ir (arba) ilgos sedacijos atveju. Midazolamo dozės koregavimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama daugiau nei viena midazolamo dozė. PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, vartoti su triazolamu ar geriamuoju midazolamu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
PRIEŠLAIKINĖS EJAKULIACIJOS GYDYMAS		
Dapoksetinas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su dapoksetinu yra kontraindikuotinas.

UROLOGINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fezoterodinas Solifenacinas	Netirta.	Vartoti atsargiai. Stebėti, ar nepasireiškia fezoterodino ar solifenacino nepageidaujamos reakcijos, gali reikėti sumažinti fezoterodino ar solifenacino dozę.

- # Tyrimai atlikti su mažesne nei rekomenduojama darunaviro doze arba su kitokiu dozavimo režimu (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas“).
- † PREZISTA, vartojamo kartu su 100 mg ritonaviro ir bet kuriais kitokiais PI (pvz.: (fos)amprenaviru ir tipranaviru) veiksmingumo ir saugumo tyrimų su ŽIV pacientais neatlikta. Atsižvelgiant į šiuolaikines gydymo rekomendacijas, gydyti dviem proteazės inhibitoriais paprastai nerekomenduojama.
- ‡ Tyrimas buvo atliktas kartą per parą skiriant 300 mg tenofovirio dizoproksilio fumarato.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kaip įprasta, kai sprendžiama dėl antiretrovirusinių vaistų skyrimo nėščių moterų ŽIV infekcijos gydymui, tuo pačiu mažinant vertikalios ŽIV infekcijos perdavimo naujagimiui riziką, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir klinikinę patirtį, gydant nėščias moteris.

Reikiamų ir tinkamai kontroliuojamų darunaviro įtakos nėštumo baigtims tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze nėštumo metu vartoti galima tik tuo atveju, jeigu laukiamas naudingas poveikis pateisina galimą riziką.

Žindymas

Nežinoma, ar darunaviras išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad darunaviras išsiskiria į gyvūnų pieną ir, vartojant dideles dozes (1 000 mg/kg kūno svorio per parą), sukelia toksinį poveikį palikuonims.

Siekiant išvengti galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, PREZISTA gydomoms moterims reikia nurodyti, kad nežindytų kūdikių.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti.

Vaisingumas

Duomenų apie darunaviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Darunaviras neveikia žiurkių poravimosi ir vislumo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

PREZISTA derinys su ritonaviru gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems pagal gydymo planus, į kurių sudėtį įėjo PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze, pasireiškė svaigulys, todėl į tai reikia atsižvelgti sprendžiant, ar pacientas gali vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio vystymo programos (n= 2 613 anksčiau gydyti tiriamieji, kuriems buvo pradėtas gydymas 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro doze du kartus per parą) metu 51,3 % tiriamųjų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Bendra vidutinė tiriamųjų gydymo trukmė buvo 95,3 savaitės. Klinikinių tyrimų metu ir spontaniniuose pranešimuose dažniausiai nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas, išbėrimas, galvos skausmas ir vėmimas. Dažniausios sunkios

reakcijos yra ūminis inkstų nepakankamumas, miokardo infarktas, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, trombocitopenija, osteonekrozė, viduriavimas, hepatitas ir karščiavimas.

Tyrimo 96-os savaitės analizėje 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozės vieną kartą per parą anksčiau negydytiems tiriamiesiems saugumo duomenys buvo panašūs į 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozės du kartus per parą anksčiau gydytiems tiriamiesiems, išskyrus pykinimą, kuris dažniau pasitaikė anksčiau negydytiems tiriamiesiems. Skirtumas buvo dėl nestipraus pykinimo. Tyrimo 192-os savaitės anksčiau negydytų tiriamųjų, kurių vidutinė gydymo 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro doze vieną kartą per parą trukmė buvo 162,5 savaitės, analizėje naujų saugumo duomenų nebuvo nustatyta.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $\leq 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos su darunaviru / ritonaviru klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Nedažni	paprastoji pūslelinė
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
Reti	eozinofilų kiekio padidėjimas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>	
Nedažni	hipotirozė, skydliaukę stimuliuojančio hormono padaugėjimas kraujyje
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažni	cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, hiperlipidemija
Nedažni	podagra, anoreksija, apetito sumažėjimas, kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas, hiperglikemija, atsparumas insulinui, didelio tankio lipoproteinų sumažėjimas, apetito padidėjimas, polidipsija, laktato dehidrogenazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni	nemiga
Nedažni	depresija, orientacijos sutrikimas, nerimas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, košmarai, lytinio potraukio susilpnėjimas
Reti	sumišimo būklė, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas

<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	galvos skausmas, periferinė neuropatija, svaigulys
Nedažni	letargija, parestezija, hipestezija, skonio pojūčio išnykimas, dėmesio sutrikimas, atminties sutrikimas, somnolencija
Reti	apalpinimas, traukuliai, skonio pojūčio sutrikimas, miego fazių ritmo sutrikimas
<i>Akių sutrikimai</i>	
Nedažni	junginės hiperemija, akių sausumas
Reti	regos sutrikimas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
Nedažni	galvos sukimasis
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Nedažni	miokardo infarktas, krūtinės angina, QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas, tachikardija
Reti	ūminis miokardo infarktas, sinusinė bradikartija, palpitacija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažni	hipertenzija, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Nedažni	dusulys, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas
Reti	išskyros iš nosies
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	viduriavimas
Dažni	vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, amilazės padaugėjimas kraujyje, dispepsija, pilvo įtempimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte
Nedažni	pankreatitas, gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, aftinis stomatitas, žiaukčiojimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, lipazės suaktyvėjimas, raugėjimas, burnos dizestezija
Reti	stomatitas, vėmimas krauju, lūpos uždegimas, lūpų sausumas, liežuvio apnašos
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažni	alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas
Nedažni	hepatitas, citolizinis hepatitas, kepenų steatozė, hepatomegalija, transaminazių aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, bilirubino padaugėjimas kraujyje, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas

<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažni	išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį ir niežtintįjį išbėrimą), niežulys
Nedažni	angioneurozinė edema, generalizuotas išbėrimas, alerginis dermatitas, dilgėlinė, egzema, eritema, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, alopecija, spuogai, odos sausumas, nagų pigmentacija
Reti	DRESS, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema, dermatitas, seborėjinis dermatitas, odos pažaida, nenormalus odos sausumas
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	mialgija, osteonekrozė, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, artralgija, galūnės skausmas, osteoporozė, kreatino fosfokinazės padaugėjimas kraujyje
Reti	skeleto raumenų sąstingis, artritas, sąnarių sąstingis
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažni	ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų akmenligė, kreatinino padaugėjimas kraujyje, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, šlapinimasis naktį, dažnas šlapinimasis
Reti	kreatinino klirens per inkstus sumažėjimas
Reti	kristalinė nefropatija [§]
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažni	erekcijos sutrikimas, ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	astenija, nuovargis
Nedažni	karščiavimas, krūtinės skausmas, periferinė edema, negalavimas, karščio pojūtis, dirglumas, skausmas
Reti	šaltkrėtis, nenormalūs jutimai, odos ir gleivinių sausumas

[§] Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinio preparato poregistraciniu laikotarpiu. Remiantis preparato charakteristikų santraukos gairėmis (2-oji peržiūra, 2009 m. rugsėjo mėn.), šios nepageidaujamos reakcijos dažnis po vaistinio preparato registracijos buvo nustatytas, taikant „3-ąją taisyklę“.

Nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, išbėrimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites ir išnyko toliau dozuojant vaistinį preparatą. Pasireiškus sunkiai odos reakcijai, žr. 4.4 skyrių.

Klinikinių raltegraviro tyrimų su gydymą gavusiais pacientais programos metu buvo pastebėta, kad išbėrimas, nepriklausomai nuo jo priežasties, dažniau pasitaikydavo taikant gydymo planus su PREZISTA / ritonaviru ir raltegraviru, palyginus su gydymo planais su PREZISTA / ritonaviru be raltegraviro, ar su raltegraviru be PREZISTA / ritonaviro. Išbėrimo, kurį tyrėjai susiejo su vaistų vartojimu, dažnis buvo panašus. Pagal ekspoziciją koreguotas išbėrimo dažnis (dėl visų priežasčių) 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8, o su vaistų vartojimu susijusio išbėrimo dažnis 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3. Klinikinių tyrimų metu stebėtas išbėrimas buvo nuo nesunkaus iki vidutinio sunkumo ir dėl jo nereikėjo nutraukti gydymo (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto raumenų sutrikimai

Gauta pranešimų apie gydymo proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su NATI, ryšį su padidėjusiu kreatinkinazės (CPK) aktyvumu, mialgija, miozitu ir (retai) rabdomiolize.

Gauta pranešimų apie osteonekrozę, ypač pacientams, kurie turėjo bendrai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo toli pažengusia ŽIV liga arba jiems buvo taikytas ilgalaikis sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems asmenims, kuriems pradėdant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG) yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomę ar liekamąją oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams

Hemofilija sergantiems ir antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams buvo pastebėti padidėjusio spontaninio kraujavimo atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Saugumo įvertinimas vaikams ir paaugliams remiasi trijų II fazės klinikinių tyrimų 48 savaitės saugumo duomenų analize. Buvo vertintos šios pacientų grupės;

- 80 ŽIV-1 ARG negydytų užsikrėtusių 6-17 metų ir ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kurie gydymui gavo PREZISTA tabletes su maža ritonaviro doze du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.
- Buvo įvertinti 21 ARG gydyti ŽIV-1 infekuoti vaikai ir paaugliai nuo 3 iki < 6 metų ir sveriantys nuo 10 kg iki < 20 kg (16 dalyvių svoris buvo nuo 15 kg iki < 20 kg), kurie gydymui gavo PREZISTA geriamąją suspensiją su maža ritonaviro doze du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.
- Buvo įvertinti 12 ARG negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių 12-17 metų ir ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kurie gydymui gavo PREZISTA tabletes su maža ritonaviro doze vieną kartą per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. (žr. 5.1 skyrių).

Iš viso, saugumo pobūdis šiems vaikams ir paaugliams buvo panašus į suaugusiųjų populiacijos.

Kitų specialių grupių pacientai

Ligoniai, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) hepatito C virusinė infekcija

Tarp 1 968 jau gydytų pacientų, kurie 600 mg PREZISTA vartojo kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, buvo 236 pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) hepatito C virusine infekcija. Abiejomis infekcijomis užsikrėtusiems pacientams kepenų transaminazių suaktyvėjimo pradinio tyrimo metu ir gydymo metu tikimybė buvo didesnė, palyginti su tais, kurie nesirgo lėtiniu virusiniu hepatitu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, ūminį perdozavimą žmonėms yra mažai. Sveikiems savanoriams vartojant vienkartinę iki 3 200 mg darunaviro geriamojo tirpalo ir iki 1 600 mg darunaviro tablečių kartu su ritonaviru dozes, nepageidaujamo poveikio simptomų nepastebėta.

PREZISTA specifinio priešnuodžio nėra. PREZISTA perdozavimo gydymas – tai bendros palaikomosios priemonės, įskaitant ligonio gyvybinių rodiklių ir klinikinės būklės stebėjimą. Kadangi labai daug darunaviro būna susijungusio su baltymais, vargu, ar dializė būtų naudinga didesniai veikliosios medžiagos kiekiui pašalinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AE10.

Veikimo mechanizmas

Darunaviras yra ŽIV-1 proteazės dimerizacijos ir katalitinio aktyvumo inhibitorius (K_D yra $4,5 \times 10^{-12}$ mol). Jis selektyviai slopina ŽIV koduotą Gag-Pol poliproteinų skilimą virusu apkrėstose ląstelėse, tuo būdu trukdydamas susidaryti subrendusioms užkrečiamoms viruso dalelėms.

Antivirusinis aktyvumas in vitro

Darunaviras veikia laboratorines ir klinικές ŽIV-1 bei laboratorines ŽIV-2 padermes ūmiai infekuotose T ląstelėse, žmogaus periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse ir žmogaus monocituose ar makrofaguose; jo vidutinės EC_{50} reikšmės svyruoja nuo 1,2 iki 8,5 nmol (0,7 iki 5,0 ng/ml). Darunaviras *in vitro* veikia daugelį pirmą kartą išskirtų ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, E, F, G) ir O grupės padermių – jo EC_{50} reikšmės svyruoja nuo $< 0,1$ iki 4,3 nmol.

Šios EC_{50} reikšmės gerokai mažesnės už 50 % toksinę koncentraciją ląstelėms, kuri svyruoja nuo 87 μ mol iki > 100 μ mol.

Atsparumas

In vitro darunavirui atsparių virusų selekcija iš įprastinių ŽIV-1 vyko ilgai (> 3 metai). Selekciniai virusai negalėjo augti, kai darunaviro koncentracija buvo didesnė kaip 400 nmol. Šiomis sąlygomis selekcionuoti virusai, kurių jautrumas darunavirui buvo sumažėjęs (23-50 kartų), proteazės gene turėjo nuo 2 iki 4 pakeistų aminorūgščių. Sumažėjęs kylančių virusų jautrumas darunavirui atrankos eksperimento metu negali būti paaiškinamas šių proteazės mutacijų atsiradimu.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems taikytas gydymas ARG (*TITAN* tyrimas ir jungtinė *POWER* 1, 2 ir 3 bei *DUET* 1 ir 2 tyrimų duomenų analizė), duomenys parodė, kad virusologinis atsakas į PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, susilpnėjo, jeigu prieš pradedant gydymą buvo 3 ar daugiau ASM darunavirui (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L arba M, T74P, L76V, I84V ir L89V) arba šios mutacijos atsirado gydymo metu.

Darunaviro EC_{50} pradinio pokyčio didėjimas (FC) buvo susijęs su virusologinio atsako mažėjimu. Buvo nustatytos apatinė 10 ir viršutinė 40 klinikinės šio rodmens ribos. Buvo vertinama, kad izoliatai,

kurių pradinis FC ≤ 10 , yra jautrūs, izoliatų, kurių FC yra nuo 10 iki 40, jautrumas yra sumažėjęs, o izoliatai, kurių FC > 40 , yra atsparūs (žr. klinikinių tyrimų duomenis).

Iš pacientų, vartojančių 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą, kuriems pasireiškė atkrytis dėl virusologinio atsako nepakankamumo, organizmo išskirti virusai, kurie prieš pradedant gydymą buvo jautrūs tipranavirui, didžiojoje daugumoje atvejų išliko jautrūs tipranavirui ir po gydymo.

Rečiausiai atsparumą įgavusių ŽIV virusų randama ARG dar negavusiems pacientams, kurie pirmą kartą gydomi darunaviru kartu su kitokiu ARG.

Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų atsiradimas ir jautrumo PI išnykimas virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS*, *ODIN* ir *TITAN* tyrimų vertinamosios baigties metu.

	ARTEMIS 192 savaitė	ODIN 48 savaitė		TITAN 48 savaitė
	800/100 mg PREZISTA/rito naviro vieną kartą per parą n=343	800/100 mg PREZISTA/ritona vi vieną kartą per parą n=294	600/100 mg PREZISTA/ritona viro du kartus per parą n=296	600/100 mg PREZISTA/ritona vi du kartus per parą n=298
Bendras virusologinio atsako nepakankamumo atvejų skaičius ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė atkrytis	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Tiriamieji, kuriems niekada nepasireiškė infekcijos slopinimas	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties genotipai, kuriems atsirado mutacijos ^b , n/N				
Pirminės (pagrindinės) PI mutacijos	0/43	1/60	0/42	6/28
PI ASM	4/43	7/60	4/42	10/28
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties fenotipai, rodantys jautrumo PI išnykimą vertinamosios baigties metu, palyginti su pradiniu, n/N				
PI				
darunaviras	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenaviras	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanaviras	0/39	2/56	0/40	0/22
indinaviras	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinaviras	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinaviras	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranaviras	0/39	0/58	0/41	1/25

^a *TLOVR* su ne virusologinio atsako nepakankamumo cenzūravimu algoritmas, atsižvelgiant į ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, išskyrus *TITAN* (ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml).

^b IAS-JAV sąrašas.

Kryžminis atsparumas

Iš 3 309 klinikinių padermių, atsparių amprenavirui, atazanavirui, indinavirui, lopinavirui, nelfinavirui, ritonavirui, sakvinavirui ir (arba) tipranavirui, 90 % padermių FC darunavirui buvo mažesnis kaip 10 kartų; tai rodo, kad daugumai PI atsparūs virusai lieka jautrūs darunavirui.

Virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS* tyrimo metu kryžminio atsparumo kitiems PI nepastebėta.

Klinikinių tyrimų duomenys

Suaugę pacientai

Klinikinių tyrimų su pacientais, kuriems ARG nebuvo taikytas, duomenis žr. PREZISTA 400 mg ir 800 mg tablečių arba 100 mg/ml geriamosios suspensijos preparato charakteristikų santraukoje.

PREZISTA 600 mg du kartus per parą dozės, vartojamos kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems buvo taikytas ARG

Duomenys apie PREZISTA vartojimo kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) veiksmingumą yra pagrįsti III fazės *TITAN* klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo ARG gavę, bet lopinaviro nevartoję pacientai, 96 savaitių, III fazės *ODIN* klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo taikytas ARG ir nebuvo DRV-ASM, 48 savaitės ir IIb fazės *POWER* 1 ir 2 tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo taikytas ARG ir nustatytas didelis atsparumas PI, 96 savaitių duomenų analize.

TITAN yra atsitiktinių imčių kontroliuojamasis atviras III fazės PREZISTA vartojimo kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) palyginamasis su lopinaviro/ritonaviro vartojimu (400/100 mg du kartus per parą) ARG gydytiems, bet lopinaviro nevartojusiems ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems pacientams, tyrimas. Abiejose grupėse taikytas gydymas pagal optimizuotą pagrindinį planą (OPP), pagal kurį vartojami bent 2 antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai (NATI kartu su NNATI arba be NNATI).

Toliau esančioje lentelė parodyti *TITAN* tyrimo 48-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys.

<i>TITAN</i>			
Vertinamosios baigtys	600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą + OPP n=298	400/100 mg lopinaviro/ritonaviro du kartus per parą + OPP n=297	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
CD4+ ląstelių kiekio medianos pokyti, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^c NC=F.

Abiejose grupėse (numatytų gydyti pacientų ir populiacijos pagal protokolą) 48-tos savaitės analizės metu nustatytas neprastesnis virusologinis atsakas į gydymą PREZISTA/ritonaviru, kuris apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 400 kopijų/ml ir < 50 kopijų/ml (pasirinkta neprastesnio atsako riba 12 %), dalimi procentais. Šiuos duomenis patvirtino *TITAN* tyrimo 96-tos savaitės duomenų analizė, pagal kurią 60,4 % pacientų PREZISTA/ritonaviro grupėje ŽIV-1 RNR koncentracija 96-tą savaitę buvo < 50 kopijų/ml, palyginti su 55,2 % pacientų lopinaviro/ritonaviro grupėje [skirtumas: 5,2 %, 95 % PI (-2,8; 13,1)].

ODIN yra III fazės atsitiktinių imčių atviras klinikinis tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau taikytas ARG, kuriems planiniai genotipinio atsparumo tyrimai nerodė ASM darunavirui (t. y. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ir patikros metu ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 1 000 kopijų/ml, gydymas 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą buvo palygintas su gydymu 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą. Veiksmingumo analizė yra pagrįsta 48 savaitių gydymo duomenimis (žr. toliau esančią lentelę). Abiejose grupėse buvo taikytas optimizuotas pagrindinis gydymo planas (OPP) ≥ 2 NATI.

ODIN			
Baigtys	800/100 mg PREZISTA/ritonaviro viena kartą per parą + OPP n=294	600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą + OPP n=296	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Kurių pradinis ŽIV-1 RNR (kopijų /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)
Kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis (x 10 ⁶ /l) ≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Kurių ŽIV-1 B tipo	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
AE tipo	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
C tipo	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Kitas ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

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

^d Vidurkio skirtumas.

^e Paskutiniojo stebėjimo perkelti į ateitį vertinimas.

Virusologinis atsakas 48-tą savaitę, apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml, procentine dalimi vartojant 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą buvo neprastesnis (pagal prieš tyrimą numatytą 12 % neprastesnio atsako ribą), palyginti su 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą numatytą gydyti ir OP grupėse.

Pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, gydymas 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą neturi būti taikomas, jeigu buvo nustatyta viena arba daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra ≥ 100 000 kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių x 10⁶/l (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Duomenys apie pacientus, infekuotus kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti.

POWER 1 ir **POWER 2** yra atsitiktinių imčių kontroliuojamieji klinikiniai tyrimai, kurių metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau daugiau kaip 1 kartą gydymas pagal planą, kurio sudėtyje buvo PI, tapo neveiksmingas, gydymas PREZISTA kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą) buvo palygintas su kontrolinės grupės pacientų, kuriems buvo taikytas tyrėjo parinktas gydymo planas su PI. Abiejų tyrimų metu buvo taikytas OPP, kurį sudarė ne mažiau kaip 2 NATI su enfuvirtidu (ENF) ar be jo.

Toliau lentelėje pateikti 48 savaičių ir 96 savaičių gydymo veiksmingumo duomenys, gauti susumavus **POWER 1** ir **POWER 2** tyrimų rezultatus.

Suminiai <i>POWER</i> 1 ir <i>POWER</i> 2 duomenys						
	48-tą savaitę			96-tą savaitę		
<i>Baigtys</i>	600/100 mg PREZISTA/ ritonaviro du kartus per parą n=131	Kontrolinė grupė n=124	Gydymo skirtumas	600/100 mg PREZISTA/ ritonaviro du kartus per parą n=131	Kontrolinė grupė n=124	Gydymo skirtumas
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml ^a	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) ^c	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) ^c
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ($\times 10^6/l$) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Paskutiniojo stebėjimo perkeltą į ateitį vertinimas.

^c 95 % pasikliautinis intervalas.

96 savaičių trukmės gydymo *POWER* klinikiniuose tyrimuose duomenų analizės rezultatai parodė ilgalaikį vaistinio preparato priešvirusinį veiksmingumą ir palankų poveikį imuninei sistemai.

Iš 59 pacientų, kurių atsakas po 48 savaičių gydymo pasireiškė pilnu ŽIV slopinimu (< 50 kopijų/ml), 47 pacientams (80 % pacientų, kuriems pasireiškė atsakas 48-tą savaitę) toks gydymo veiksmingumas išliko ir po 96 savaičių gydymo.

Pradinis genotipas ar fenotipas ir virusologinė baigtis

Prieš tyrimą buvęs genotipas ir darunaviro FC (jautrumo poslinkis, palyginti su palyginamuoju) pasirodė esąs prognostinis virusologinio atsako veiksnys.

*Pacientų dalis (%), kuriems pasireiškė atsakas (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml 24-tą savaitę) į gydymą PREZISTA, vartojamu kartu su ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą), pagal prieš pradedant gydymą buvusį genotipą^a ir prieš gydymą buvusį darunaviro FC, ir gydymą enfuvirtidu (ENF): pagal *POWER* ir *DUET* tyrimuose gydytų ligonių analizę.*

	Prieš pradedant gydymą buvusių mutacijų skaičius ^a				Prieš pradedant gydymą buvusį DRV FC ^b			
Atsakas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml 24-tą savaitę) %, n/N	Visos kitimo sritys	0-2	3	≥ 4	Visos kitimo sritys	≤ 10	10-40	> 40
Visi pacientai	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
Pacientai, kurie nevartojo/ne negydyti ENF ^c	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pacientai, kurie negydyti ENF ^d	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

^a Mutacijų, kurios pagal sąrašą susijusios su atsaku į gydymą PREZISTA/ritonaviru sumažėjimu (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ar M, T74P, L76V, I84V ar L89V), skaičius.

^b EC₅₀ pokytis kartais.

^c "Pacientai, kurie nevartojo/ne negydyti ENF" yra tie pacientai, kuriems nereikėjo vartoti ENF arba kurie vartojo ENF, bet ne pirmą kartą.

^d "Pacientai, kurie negydyti ENF" yra tie pacientai, kurie vartojo ENF pirmą kartą.

Vaikų populiacija

Apie klinikinių tyrimų rezultatus vaikams ir paaugliams nuo 12 iki 17 metų pacientams, kuriems ARG netaikytas, žr. PREZISTA 400 mg ir 800 mg tablečių arba 100 mg/ml geriamosios suspensijos preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems taikytas ARG (nuo 6 iki < 18 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 20 kilogramų)

DELPHI yra atviras II fazės PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 80 ARG gydytų ŽIV-1 užsikrėtusių 6-17 metų pacientų, sveriančių ne mažiau kaip 20 kg. Šie pacientai buvo gydyti PREZISTA/ritonaviro deriniu du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (dozavimo, atsižvelgiant į kūno svorį, rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje). Buvo vertinama, kad pasireiškė virusologinis atsakas, jeigu ŽIV-1 RNR kopijų plazmoje sumažėjo bent 1,0 log₁₀, palyginti su kiekiu prieš pradėdant tyrimą.

Tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems buvo rizika nutraukti gydymą dėl ritonaviro geriamojo tirpalo netoleravimo (pvz., dėl blogo skonio), buvo leista vietoj jo vartoti kapsules. Iš 44 pacientų, vartojusių ritonaviro geriamąjį tirpalą, 27 pradėjo vartoti 100 mg kapsules ir viršijo ritonaviro dozę, apskaičiuotą pagal kūno svorį, be pastebimų saugumo pokyčių.

DELPHI	
Baigtys 48-tą savaitę	PREZISTA/ritonaviras n=80
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	47,5 % (38)
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	147

^a Vertinimai pagal TLOVR algoritmą.

^b Nebaigimas reiškia nesėkmę: pacientai, nutraukę gydymą pirma laiko, priskiriami pokyčiui 0.

Remiantis TLOVR nevirusologinės nesėkmės patikslintu algoritmu, virusologinę nesėkmę patyrė 24 (30,0 %) pacientai, iš jų 17 (21,3 %) pacientų buvo rikošeto efektas, o 7 (8,8 %) pacientai nereagavo į gydymą.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems taikytas ARG (nuo 3 iki < 6 metų)

PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais farmakokinetika, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas ART gydytiems ŽIV-1 infekuotiems vaikams ir paaugliams (21 tiriamajam), kurių amžius buvo nuo 3 iki < 6 metų, o svoris nuo 10 kg iki < 20 kg, buvo ištirti atvirame II fazės klinikiniame tyrime **ARIEL**. Pacientai buvo gydyti pagal kūno masę apskaičiuota doze pagal dozavimo du kartus per parą planą: pacientai, kurių kūno masė yra nuo 10 kg iki < 15 kg, vartojo 25/3 mg/kg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą, o pacientai, kurių kūno masė yra nuo 15 kg iki < 20 kg, vartojo 375/50 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą. 48 savaitę PREZISTA/ritonaviru kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais gydomiems 16 pediatrijų pacientų, kurių svoris nuo 15 kg iki < 20 kg, ir 5 vaikams ir paaugliams, kurių svoris nuo 10 kg iki < 15 kg, buvo įvertintas virusologinis atsakas, apibrėžtas kaip pacientų dalis, kuriems patvirtintas viruso kiekis plazmoje buvo < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml (žr. 4.2 skyrių dėl rekomendacijų dozavimui pagal kūno svorį).

ARIEL		
Baigtys 48-tą savaitę	PREZISTA/ritonaviras	
	nuo 10 kg iki < 15 kg n=5	nuo 15 kg iki < 20 kg n=16
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+ procentinis pakitimas, palyginti su pradiniu ^b	4	4
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	16	241

^a Vertinimai pagal TLOVR algoritmą.

^b NC=F

Turimi veiksmingumo duomenys vaikams ir paaugliams, kurių svoris yra mažiau nei 15 kg, yra riboti, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Darunaviro/ritonaviro (600/100 mg du kartus per parą arba 800/100 mg vieną kartą per parą) derinio vartojimas kartu su pagrindiniu gydymo planu buvo įvertintas klinikiniam tyrimui, kuriame dalyvavo 36 nėščios moterys (po 18 kiekvienoje grupėje) antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais ir pogimdyminiu laikotarpiu. Virusų slopinimo atsakas išsilaikė per visą tiriamąjį laikotarpį abiejose grupėse.

Trisdešimt vienos (31) tiriamosios, kurioms gimdymo metu buvo tęsiamas antiretrovirusinis gydymas, kūdikiams nebuvo nustatyta kūdikių užsikrėtimo infekcijos nuo motinos atvejų. Naujų kliniškai reikšmingų saugumo duomenų, palyginti su jau žinomais darunaviro/ritonaviro vartojimo saugumo ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems duomenimis, negauta (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Darunaviro, vartojamo su ritonaviru, farmakokinetinės savybės įvertintos, tiriant sveikus suaugusius savanorius ir ŽIV-1 infekuotus asmenis. Darunaviro ekspozicija ŽIV-1 infekuotų ligonių organizme buvo didesnė negu sveikų asmenų. Darunaviro ekspozicijos padidėjimą ŽIV-1 apkrėstų ligonių organizme, palyginti su sveikų asmenų, galima paaiškinti didesne alfa-1 rūgščiojo glikoproteino (ARG) koncentracija ŽIV-1 apkrėstų asmenų plazmoje, dėl to daugiau darunaviro jungiasi su plazmos ARG, taigi susidaro didesnė vaistinio preparato koncentracija plazmoje.

Darunavirą daugiausia metabolizuoja CYP3A. Ritonaviras slopina CYP3A, tuo labai didindamas darunaviro koncentraciją plazmoje.

Absorbcija

Išgertas darunaviras greitai absorbuojamas. Didžiausia darunaviro koncentracija plazmoje, kartu vartojant nedidelę ritonaviro dozę, paprastai susidaro po 2,5-4,0 valandų.

Išgertos vienkartinės vieno darunaviro 600 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 37 %, o geriamos kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą padidėja apytikriai iki 82 %. Bendras stiprinamasis farmakokinetinis ritonaviro poveikis, kai viena 600 mg darunaviro dozė geriama su ritonaviru po 100 mg du kartus per parą, yra maždaug 14 kartų padidėjusi sisteminė darunaviro ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant darunavirą nevalgius kartu su maža ritonaviro doze, reliatyvus jo biologinis prieinamumas yra 30 % mažesnis negu vartojant pavalgius. Taigi PREZISTA tabletes reikia vartoti kartu su ritonaviru valgant. Maisto rūšis darunaviro ekspozicijos neveikia.

Pasiskirstymas

Apie 95 % darunaviro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausia su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu.

Suleidus į veną vieno darunaviro pasiskirstymo tūris buvo $88,1 \pm 59,0$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis), ir padidėjo iki $131 \pm 49,9$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) kartu pavartojus 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą.

Biotransformacija

In vitro eksperimentai su žmogaus kepenų mikrosomomis (ŽKM) rodo, kad daugiausia vyksta darunaviro oksidacinis metabolizmas. Darunavirą žymiu mastu metabolizuoja kepenų CYP sistema, beveik išimtinai izofermentas CYP3A4. ^{14}C -darunaviro tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad didžiąją plazmos radioaktyvumo dalį po vienkartinės 400/100 mg darunaviro ir ritonaviro dozės lėmė pradinė veiklioji medžiaga. Žmogaus organizme aptikti ne mažiau kaip 3 darunaviro oksidaciniai metabolitai; visi jie įprastines ŽIV padermes veikė bent 10 kartų silpniau negu darunaviras.

Eliminacija

Po 400/100 mg ^{14}C -darunaviro ir ritonaviro dozės pavartojimo apie 79,5 % šios dozės buvo randama išmatose ir 13,9 % šlapime. Nepakitusio darunaviro išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 41,2 % ir

7,7 % suvartotos dozės. Darunaviro, vartoto su ritonaviru, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo apie 15 valandų.

Į veną suleisto vieno darunaviro (150 mg) ir pavartoto su nedidele ritonaviro doze klirensas buvo atitinkamai 32,8 l/val. ir 5,9 l/val.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 74 anksčiau gydytų 6-17 metų bei ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant pagal kūno svorį apskaičiuotas PREZISTA ritonaviro dozes, darunaviro ekspozicija būna panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozes du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 14 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų amžiaus bei nuo 15 kg iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys parodė, kad, darunavirą dozuojant pagal kūno svorį jo ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozę du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, farmakokinetikos 12 anksčiau ARG negydytų nuo 12 iki < 18 metų bei ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozes vieną kartą per parą, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 800/100 mg PREZISTA ritonaviro dozę vieną kartą per parą. Todėl pirmiau gydytiems paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg ir neturintiems su mutacijomis (DRV-RAMs)* susijusio atsparumo darunavirui, kurių plazmoje yra < 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir CD4⁺ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$, galima vartoti tokią patą dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, farmakokinetikos 10 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų bei mažiausiai nuo 14 iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant pagal svorį paskirtas dozes, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Be to, darunaviro ekspozicijos farmakokinetinio modeliavimo ir simuliacijos vaikų populiacijos pacientų nuo 3 iki < 18 metų organizme tyrimai patvirtino, kad darunaviro ekspozicijos yra tokios pat, kokios buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu, ir leido nustatyti PREZISTA/ritonaviro dozavimo planą, atsižvelgiant į kūno masę, vieną kartą per parą vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 15 kg, kuriems arba nebuvo, arba buvo taikytas ARG, nenustačius DRV-RAMs* ir kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje yra < 100 000 kopijų/ml bei CD4⁺ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.2 skyrių).

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

Vyresni žmonės

ŽIV infekuotų ligonių populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, darunaviro farmakokinetika nelabai priklauso nuo amžiaus (nuo 18 iki 75 metų) (tirta 12 $\geq$ 65 metų ŽIV infekuotų ligonių) (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto duomenys apie farmakokinetiką vyresnių kaip 65 metų pacientų organizme yra labai riboti.

Lytis

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, ŽIV infekuotų moterų organizme darunaviro ekspozicija buvo šiek tiek didesnė (16,8 %), palyginti su vyry. Šis skirtumas nėra kliniškai svarbus.

Inkstų funkcijos sutrikimas

¹⁴C darunaviro ir ritonaviro masės balanso tyrimo duomenimis, apie 7,7 % suvartoto darunaviro išsiskiria su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Nors darunaviro apykaita ligonių, kurių inkstų veikla sutrikusi, organizme netirta, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys parodė, kad darunaviro farmakokinetika nebuvo labai pakitusi, kai ŽIV infekuotų ligonių inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas 30-60 ml/min., n=20) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunavirą daugiausia metabolizuoja ir šalina kepenys. Kartotinių vaistinio preparato dozių tyrime skiriant PREZISTA ir ritonaviro (600/100 mg) derinį du kartus per parą nustatyta, kad bendros darunaviro koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo panašūs į sveikų žmonių rodiklius, tačiau nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo atitinkamai apytiksliai 55 % ir 100 % didesni. Klinikinė šio padidėjimo reikšmė nėra žinoma, todėl PREZISTA reikia vartoti atsargiai. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis darunaviro farmakokinetikai dar nėra tirtas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Bendroji darunaviro ir ritonaviro ekspozicija nėštumo metu po 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozės du kartus per parą ir 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozės vieną kartą per parą išgėrimo gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais plano sudėtyje paprastai buvo mažesnė, palyginti su ekspozicija po gimdymo. Vis dėlto, neprišijungusio (t. y. veikliojo) darunaviro farmakokinetiniai rodmenys nėštumo metu sumažėjo mažiau, palyginti su rodmenimis po gimdymo, dėl to, kad neprišijungusio darunaviro frakcija nėštumo metu būna didesnė, palyginti su šia frakcija po gimdymo.

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=12) ^a	Trečiasis nėštumo trimestras (n=12)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
$AUC_{12\text{ val.}}$, ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11, įvertinat $AUC_{12\text{ val.}}$

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=17)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=15)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
$AUC_{24\text{ val.}}$, 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

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 28 %, 26 % ir 26 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 18 %, 16 % mažesni ir 2 % didesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 33 %, 31 % ir 30 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Trečiąją nėštumo trimestrą bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 29 %, 32 % ir 50 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Darunaviro toksikologiniai tyrimai, kurių metu preparato ekspozicija buvo artima klinikinei, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, o darunaviro ir ritonaviro derinio su žiurkėmis ir šunimis.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis duomenimis, darunaviro poveikis buvo ribotas. Grauzikų organizme daugiausiai veikiami organai buvo kraujodaros sistema, kraujo krešėjimo sistema, kepenys ir skydliaukė. Įvairiai, tačiau nedaug sumažėjo su raudonosiomis kraujo ląstelėmis susiję rodmenys, kartu pailgėjo aktyvinto dalinio tromboplastino laikas.

Pokyčiai buvo pastebėti kepenyse (hepatocitų hipertrofija, vakuolizacija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas) ir skydliaukėje (folikulų hipertrofija). Darunavirą vartojant kartu su ritonaviru žiurkėms, nežymiai sustiprėjo poveikis raudonųjų kraujo ląstelių rodmenims, kepenims ir skydliaukei bei padažnėjo kasos salelių fibrozė (tik žiurkių patinams), palyginti su poveikiu skiriant vien darunavirą. Tiriant šunis, jokio ryškaus toksinio poveikio ar veikiamo organo nenustatyta, esant ekspozicijai, tolygiai klinikinei ekspozicijai, kai gydoma rekomenduojamomis dozėmis.

Tyrimo su žiurkėmis metu, esant toksiniam poveikiui patelei, sumažėjo geltonkūnių ir implantacijų skaičius. Priešingai, darunaviras neveikė poravimosi ar vislumo, dozuoja jį iki 1 000 mg/kg per parą ir esant mažesnei ekspozicijai ($AUC - 0,5$ karto) už ekspoziciją žmogui, gydomam kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Nebuvo pastebėta teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, vartojant vien darunavirą minėtomis dozėmis, o pelėms – vartojant jo derinį su ritonaviru. Ekspozicijos lygis buvo mažesnis negu gydant žmones kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Prenatalinės ir postnatalinės žiurkių raidos tyrimo duomenimis, darunaviras (su ritonaviru ar be jo) laikinai mažino palikuonių kūno svorį žindymo laikotarpiu ir nežymiai vėlino akių ir ausų atsivėrimą. Darunaviro derinys su ritonaviru sumažino 15-ą žindymo dieną į gąsdinimą reagavusių šuniukų skaičių ir trumpino šuniukų išgyvenamumą žindymo metu. Šie reiškiniai gali būti antriniai ir priskiriami su pienu išsiskiriančios ir (ar) toksinį poveikį patelei sukeliančios veikliosios medžiagos poveikiui. Nei vienas darunaviras, nei jo derinys su ritonaviru neveikė po atjunkymo. Jaunoms žiurkėms, kurios nuo 23 iki 26 dienų laikotarpyje gaudavo darunaviro, buvo stebimas didesnis mirtingumas, o kai kuriems gyvūnams kartu su traukuliais. Pavartojus panašias mg/kg kūno svorio dozes tarp 5 ir 11 gyvenimo dienos jaunų žiurkių grupėje, vaistinio preparato ekspozicija plazmoje, kepenyse ir smegenyse buvo žymiai didesnė nei suaugusių žiurkių tarpe, o po 23 gyvenimo dienos ekspozicijos rodikliai abiejose grupėse tapo panašūs. Tikėtina, kad tokį ekspozicijos padidėjimą dalinai galima paaiškinti jaunų žiurkių vaistinį preparatą metabolizuojančių fermentų nebrandumu. 26 gyvenimo dieną vienkartinę 1 000 mg/kg kūno svorio dozę ar nuo 23 iki 50 gyvenimo dienos kartotines 500 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozes gavusių jaunų žiurkių tarpe gydymo sąlygoto mirtingumo nebuvo stebėta, o ekspozicijos ir toksiškumo rodikliai buvo panašūs į suaugusių žiurkių.

Kadangi neaišku, kada susiformuoja hematoencefalinis barjeras ir pradeda gamintis kepenų fermentai žmogaus organizme, PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze jaunesniems kaip 3 metų vaikams vartoti negalima.

Darunaviro kancerogeninis poveikis buvo tiriamas iki 104 savaičių laikotarpyje skiriant vaistinį preparatą pelėms ir žiurkėms per įvestą enterinį zondą. Pelėms buvo skirtos 150, 450 ir 1 000 mg/kg kūno svorio per parą dozės, tuo tarpu žiurkės gavo 50, 150 ir 500 mg/kg kūno svorio per parą dozes. Abiejų rūšių patinų ir patelių tarpe buvo stebimas nuo dozės priklausomas hepatoceliulinių adenomų ir karcinomų atsiradimo skaičiaus padidėjimas. Žiurkių patinų tarpe buvo pastebėtos skydliaukės folikulinės adenomos. Darunaviro skyrimas nesukėlė statistiškai reikšmingo kitų rūšių gerybinių ar piktybinių navikų atsiradimo atvejų pelėms ir žiurkėms padažnėjimo. Manoma, kad grauzikų tarpe stebėto hepatoceliulinių ir skydliaukės navikų atsiradimo klinikinė reikšmė žmogui yra nedidelė. Skiriant kartotines darunaviro dozes žiurkėms, stebėta kepenų mikrosomų fermentų indukcija ir padidėjusi skydliaukės hormonų eliminacija, kas žiurkėms (bet ne žmonėms) sąlygojo polinkį

skydliaukės navikų atsiradimui. Skiriant didžiausias vaistinio preparato dozes, bendrosios darunaviro ekspozicijos (remiantis AUC) santykis su ekspozicija žmonių organizme vartojant rekomenduojamas terapines vaistinio preparato dozes sudarė 0,4-0,7 pelių tarpe ir 0,7-1,0 žiurkių tarpe.

2 metus skiriant darunavirą tokia pačia, kaip ir žmogui, ar mažesne ekspozicija, buvo stebimi inkstų pakitimai pelėms (nefrozę) ir žiurkėms (lėtinė progresuojanti nefropatija).

Atlikus seriją *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, tarp jų *Ames* atvirkštinės mutacijos tyrimą, chromosomų aberacijos žmogaus limfocituose tyrimą bei *in vivo* pelių mikrobranduolių mėginį, mutageninio ar genotoksinio darunaviro poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

PREZISTA 75 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolio

Mikrokristalinė celiuliozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Krospovidonas

Magnio stearatas

Tabletę dengiančios plėvelės

Polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas

Makrogolis 3350

Titano dioksidas (E171)

Talkas

PREZISTA 150 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolio

Mikrokristalinė celiuliozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Krospovidonas

Magnio stearatas

Tabletę dengiančios plėvelės

Polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas

Makrogolis 3350

Titano dioksidas (E171)

Talkas

PREZISTA 600 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolio

Mikrokristalinė celiuliozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Krospovidonas

Magnio stearatas

Tabletę dengiančios plėvelės

Polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas

Makrogolis 3350

Titano dioksidas (E171)

Talkas

Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PREZISTA 75 mg plėvele dengtos tabletės

PREZISTA plėvele dengtos tabletės tiekiamos nepermatomame baltame didelio tankio polietileno (DTPE) plastiko 160 ml buteliuke, kuriame yra 480 tablečių, užsuktame vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

Pakuotėje yra vienas buteliukas.

PREZISTA 150 mg plėvele dengtos tabletės

Nepermatomas baltas didelio tankio polietileno (DTPE) plastiko 160 ml buteliukas, kuriame yra 240 tablečių, užsuktas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

Pakuotėje yra vienas buteliukas.

PREZISTA 600 mg plėvele dengtos tabletės

Nepermatomas baltas didelio tankio polietileno (DTPE) plastiko 160 ml buteliukas, kuriame yra 60 tablečių, užsuktas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

Pakuotėje yra vienas buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

PREZISTA 75 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/380/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2007 m. vasario mėn. 12 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. rugsėjo mėn. 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PREZISTA 400 mg plėvele dengtos tabletės

PREZISTA 800 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

PREZISTA 400 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje tabletėje yra 0,834 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

PREZISTA 800 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

PREZISTA 400 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė

Šviesiai oranžinė ovali 19,1 mm tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta „400MG“, o kitoje – „TMC“.

PREZISTA 800 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengta tabletė

Tamsiai raudona ovali 20 mm tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta „800“, o kitoje – „T“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, kuriems diagnozuota žmogaus imunodeficit viruso (ŽIV-1) infekcija, gydymas PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze ir derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.

Suaugusiųjų ir paauglių (12 metų ir vyresnių, sveriančių ne mažiau kaip 40 kg) žmogaus imunodeficit viruso (ŽIV-1) infekcijos gydymas PREZISTA kartu su kobicistatu ir derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (žr. 4.2 skyrių).

PREZISTA 400 mg ir 800 mg tabletes galima vartoti pagal tinkamą dozavimo planą ŽIV-1 infekcijai gydyti suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams nuo 3 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg:

- netaikytas antiretrovirusinis gydymas (ARG) (žr. 4.2 skyrių);
- antiretrovirusinį gydymą (ARG) gavusių pacientų, kurių organizme nėra su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM), kurių plazmoje ŽIV-1 RNR kiekis < 100 000 kopijų/ml ir CD4⁺ ląstelių kiekis ≥ 100 ląstelių x 10⁶/l. Sprendžiant, ar pradėti tokių ARG gavusių pacientų gydymą PREZISTA, PREZISTA turi būti skiriamas, atsižvelgiant į genotipinio tyrimo rezultatus (žr. 4.2, 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ŽIV infekcijos gydymo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas.

Pradėjus gydymą PREZISTA, pacientams reikia patarti, kad nekeistų dozavimo, vaisto formos ir nenutrauktų gydymo nepasitarę su sveikatos priežiūros specialistu.

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojami kaip farmakokinetikos stiprikliai. Todėl darunaviro kontraindikacijos ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar ši medžiaga sustiprinama ritonaviru, ar kobicistatu (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Dozavimas

PREZISTA visada reikia vartoti per burną kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro, stiprinančio farmakokinetiką, doze ir taip pat kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Taigi prieš pradedant gydyti PREZISTA, reikia susipažinti su kobicistato arba atitinkamai su ritonaviro preparato charakteristikų santrauka. Kobicistatas nėra skirtas vartoti du kartus per parą arba vartoti vaikų populiacijai jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir sveriantiems mažiau kaip 40 kg.

Taip pat tiekama PREZISTA geriamoji suspensija pacientams, kurie negali praryti PREZISTA tablečių (žr. PREZISTA geriamos suspensijos preparato charakteristikų santrauką).

Suaugusieji pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG

Rekomenduojamas dozavimo planas yra 800 mg dozė vieną kartą per parą vartojama kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą arba 100 mg ritonaviro doze vieną kartą per parą valgant. PREZISTA 400 mg ir 800 mg tabletės gali būti vartojamos vienkartinę 800 mg paros dozei sudaryti.

Suaugusieji pacientai, kuriems buvo taikytas ARG

Rekomenduojami tokie dozavimo planai

- Pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, nėra su mutacijomis susijusio atsparumo darunavirui (DRV-ASM)* ir kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje < 100 000 kopijų/ml, o CD4+ ląstelių kiekis ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.1 skyrių), galima taikyti dozavimo planą, pagal kurį reikia vartoti 800 mg dozė vieną kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą arba 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą valgant. PREZISTA 400 mg ir 800 mg tabletės gali būti vartojamos vienkartinę 800 mg paros dozei sudaryti.
- Visiems kitiems ARG gavusiems pacientams, kuriems nėra ŽIV-1 genotipinių mėginių duomenų, rekomenduojamas dozavimo planas yra 600 mg vaistinio preparato du kartus per parą kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą valgant. Žr. PREZISTA 100 mg/ml geriamosios suspensijos, 75 mg, 150 mg arba 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukas.

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

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG (nuo 3 iki 17 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų)

Rekomenduojamoji PREZISTA dozė yra 800 mg vieną kartą per parą, vartojama kartu su 100 mg ritonaviro doze vieną kartą per parą valgant arba 800 mg vieną kartą per parą, vartojama kartu su 150 mg kobicistato doze vieną kartą per parą valgant (12 metų ar vyresniems paaugliams). Kartą per parą taikant 800 mg dozavimo planą gali būti vartojamos PREZISTA 400 mg ir 800 mg tabletės. Kobicistato dozė, kuri turi būti vartojama kartu su PREZISTA, jaunesniems nei 12 metų vaikams nenustatyta.

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems buvo taikytas ARG (nuo 3 iki 17 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų)

Kobicistato dozė, kuri turi būti vartojama kartu su PREZISTA, jaunesniems nei 12 metų vaikams nenustatyta.

Rekomenduojami tokie dozavimo planai

Pacientams, kuriems buvo taikytas ARG ir neturintiems DRV-RAMs*, kurių plazmoje yra < 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.1 skyrių) galima gydyti pagal planą vartojant 800 mg dozė vieną kartą per parą kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą valgant arba 800 mg vieną kartą per parą, vartojama kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą valgant (12 metų ar vyresniems paaugliams). PREZISTA 400 mg ir 800 mg tabletės galima vartoti norint gydyti pagal 800 mg vieną kartą per parą planą. Kobicistato dozė, vartojama kartu su PREZISTA, jaunesniems kaip 12 metų vaikams nustatyta nebuvo.

- Visiems kitiems pacientams, kuriems buvo taikytas gydymas ARG arba nėra ŽIV-1 genotipavimo duomenų, rekomenduojamas dozavimo planas, kuris parašytas PREZISTA 100 mg/ml geriamosios suspensijos, 75 mg, 150 mg ir 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukose.
- * DRV-ASM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V ir L89V.

Patarimas praleidus dozę

Jei PREZISTA ir (ar) kobicistato arba ritonaviro dozė buvo praleista ir dar nepraėjo 12 valandų nuo įprastinio dozės vartojimo laiko, pacientams reikia patarti paskirtą PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro dozę suvartoti kartu su maistu kaip įmanoma greičiau. Jei nuo įprastinio dozės vartojimo praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistą gerti įprastiniu laiku.

Ši rekomendacija yra paremta duomenimis apie darunavirą, vartoto kartu su kobicistatu arba ritonaviru, pusinės eliminacijos periodą ir rekomenduojamą intervalą tarp vaistinio preparato dozių (maždaug 24 val.).

Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas per 4 val. vemia, kitą PREZISTA vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaistinio preparato pavartojimo pacientas vemia praėjus daugiau kaip 4 val., jam nereikia vartoti kitos PREZISTA vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Specialių grupių pacientai

Vyresni žmonės

Duomenys apie šios grupės pacientus yra riboti, todėl šios grupės pacientams PREZISTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunaviras yra metabolizuojamas kepenų sistemoje. Pacientams, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, vaistinio preparato dozės keisti nereikia, tačiau šioms pacientams PREZISTA vartoti reikia atsargiai. Duomenų apie vaistinio preparato farmakokinetiką ligonių, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme nėra. Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, darunavirą ekspozicija organizme galėtų didėti, o vaistinio preparato saugumo savybės pablogėti. Dėl šių ypatumų PREZISTA draudžiama skirti pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, darunavirą ir ritonavirą dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Kobicistato vartojimas pacientams, kuriems atliekama dializė, netirtas, todėl jokių darunavirą ir kobicistato vartojimo rekomendacijų šioms pacientams pateikti negalima.

Dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo kobicistatas gali šiek tiek padidinti kreatinino koncentraciją serume ir šiek tiek mažinti kreatinino klirensą. Todėl gali būti klaidinga naudoti kreatinino klirensą kaip šalinimo per inkstus rodmenį. Todėl kobicistato, kaip darunavirą farmakokinetikos stipriklį, nereikėtų skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jei kartu vartojama vaistinių preparatų kurių dozė reikia koreguoti pagal kreatinino klirensą, pvz., emtricitabino, lamivudino, tenofovirą dizoproksilį (fumarato, fosfato ar sukcinato pavidalu) ar adefoviro dipovoksilį.

Informacijos apie kobicistato vartojimą reikėtų žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

PREZISTA negalima vartoti vaikų populiacijos pacientams:

- jaunesniems kaip 3 metų dėl saugumo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius) arba
- kurių kūno masė yra mažesnė kaip 15 kg, nes dozė šios populiacijos pacientams nenustatyta dėl nepakankamo pacientų kiekio (žr. 5.1 skyrių).

PREZISTA, vartojamo su kobicistatu, negalima skirti < 40 kg sveriantiems vaikams nuo 3 iki 11 metų amžiaus, nes šiems vaikams kobicistato dozė nustatyta nebuvo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

PREZISTA 400 mg ir 800 mg tabletės nėra skirtos šiaip pacientų populiacijai. Yra tiekiamos ir kitos farmacinės formos, žr. PREZISTA 75 mg, 150 mg ir 600 mg tablečių bei 100 mg/ml geriamosios suspensijos preparato charakteristikų santraukose.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu darunaviro/ritonaviro dozės keisti nereikia. PREZISTA / ritonaviras turi būti vartojami nėštumo metu tik tada, kai galima nauda pateisina galimą riziką (žr. 4.4, 4.6 ir 5.2 skyrius).

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Todėl gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu ir moterims, kurios gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu metu pastojo, gydymą reikia keisti alternatyviu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti gydymą PREZISTA / ritonaviro deriniu.

Vartojimo metodas

Pacientams reikia patarti vartoti PREZISTA kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze per 30 minučių po valgymo pabaigos. Maisto rūšis neveikia darunaviro ekspozicijos (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu.

Vartojimas kartu su bet kuriuo iš toliau nurodytų vaistų, atsižvelgiant į numanomą darunaviro, ritonaviro ir kobicistato koncentracijų plazmoje sumažėjimą ir galimą terapinio poveikio praradimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Taikoma darunavirui, sustiprintam ritonaviru arba kobicistatu.

- Lopinaviro ir ritonaviro derinys (žr. 4.5 skyrių).
- Stiprūs CYP3A induktoriai, tokie kaip rifampicinas ir vaistažolių preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*). Tikėtina, kad dėl jų vartojimo kartu gali sumažėti darunaviro, ritonaviro ir kobicistato koncentracijos plazmoje, todėl gali išnykti terapinis poveikis ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Taikoma, kai darunaviras sustiprinamas kobicistatu, tačiau ne sustiprinimo ritonaviru atveju.

- Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautresnis CYP3A indukcijai nei darunaviras sustiprintas ritonaviru. Vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais draudžiamas, nes tai gali sumažinti ekspoziciją kobicistatu ir darunaviru ir dėl to gali išnykti gydomasis poveikis. Stipriems CYP3A induktoriams priklauso, pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Darunaviras, sustiprintas ritonaviru arba kobicistatu, slopina veikliųjų medžiagų, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A, eliminaciją, kuri sąlygoja padidėjusią kartu vartojamo vaistinio preparato ekspoziciją. Todėl, gydymas kartu su tokiais vaistiniais preparatais, kurių koncentracijos plazmoje padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais yra draudžiamas (taikoma darunavirui, sustiprintam ritonaviru arba kobicistatu). Tokios veikliosios medžiagos yra:

- alfuzozinas,
- amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas,
- astemizolas, terfenadinas,

- kolchicinas, kai vartojamas pacientams, kuriems yra inkstų ir (arba) kepenų nepakankamumas (žr. 4.5 skyrių),
- skalsių alkaloidai (pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas, metilergonovinas),
- elbasviras / grazopreviras,
- cisapridas,
- dapoksetinas,
- domperidonas,
- naloksegolas,
- lurazidonas, pimozidas, kvetiapinas, sertindolas (žr. 4.5 skyrių),
- triazolamas, geriamasis midazolamas (apie atsargumo priemonės vartojant midazolamą parenteriniu būdu, žr. 4.5 skyriuje),
- sildenafilis - kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, avanafilis,
- simvastatinas, lovastatinas ir lomitapidas (žr. 4.5 skyrių),
- tikagreloras (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Patariama reguliariai įvertinti virusologinį atsaką. Jeigu virusologinis atsakas yra nepakankamas arba jo nėra, reikia atlikti atsparumo mėginius.

PREZISTA 400 mg ir 800 mg visada turi būti vartojamas per burną kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro, stiprinančios farmakokinetiką, doze, ir kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.2 skyrių). Todėl prieš pradėdant gydymą PREZISTA reikia susipažinti atitinkamai su kobicistato arba ritonaviro preparato charakteristikų santrauka.

Ritonaviro dozės didinimas virš rekomenduojamos 4.2 skyriuje ryškiau neveikia darunaviro koncentracijos. Nerekomenduojama keisti kobicistato ar ritonaviro dozės.

Darunaviras daugiausia jungiasi su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Šis prisijungimas prie baltymo priklauso nuo koncentracijos ir nurodo jungimosi išotinią. Todėl negalima paneigti, kad vaistiniai preparatai, kurių didelė dalis susijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, gali būti išstumti iš jungties su baltymu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems taikytas ARG – dozavimas vieną kartą per parą

PREZISTA vartojamas kartu su kobicistatu ar maža ritonaviro doze vieną kartą per parą ligoniams, kuriems taikytas ARG, negalima taikyti tiems pacientams, kuriems yra atsiradusi viena ar daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra $\geq 100\,000$ kopijų/ml, arba CD4⁺ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.2 skyrių). Gydymas kartu su optimizuotu pagrindiniu planu (OPP), kitokiu nei gydymu ≥ 2 NATI, šioje grupėje netirtas. Duomenys apie pacientus, užsikrėtusius kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

PREZISTA nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 3 metų arba sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams ir paaugliams (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas

PREZISTA / ritonaviras turi būti vartojami nėštumo metu tik tada, kai galima nauda pateisina galimą riziką. Reikėtų atsargiai skirti nėščioms moterims, kurioms kartu reikia vartoti kitų vaistinių preparatų, nes tai gali dar sumažinti darunaviro ekspoziciją (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu kartą per parą antrojo ir trečiojo trimestro metu parodė mažą darunaviro ekspoziciją, kai C_{min} lygis sumažėjo maždaug 90 % (žr. 5.2 skyrių).

Kobicistato koncentracijos sumažėjo ir jo sustiprinantis poveikis gali būti nepakankamas. Žymus darunaviro ekspozicijos sumažėjimas gali sukelti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo vaisiui iš motinos riziką. Todėl gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios pastojo gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu

metu, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti skirti PREZISTA su maža ritonaviro doze.

Vyresni žmonės

Duomenys apie 65 metų ir vyresnių ligonių gydymą PREZISTA yra riboti, todėl vyresniems pacientams PREZISTA reikia skirti atsargiai, nes jų kepenų funkcija dažniau būna susilpnėjusi, jie dažniau serga kitomis ligomis ir dažniau gydomi kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos reakcijos

Darunaviro ir ritonaviro klinikinio vystymo programos metu (n=3 063) sunkių odos reakcijų, kurios gali būti susijusios su karščiavimu ir (arba) transaminazių suaktyvėjimu, buvo nustatyta 0,4 % pacientų. Retais atvejais (< 0,1 %) pasireiškė DRESS (vaistų sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, angl., *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ir Stivenso ir Džonsono sindromas, o po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę. Jeigu atsiranda sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų, PREZISTA vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Tokie požymiai ar simptomai gali būti (bet ne vien tik šie) sunkus išbėrimas arba išbėrimas, pasireiškiantis kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslelėmis, burnos pažaidomis, konjunktyvitu, hepatitu ir (arba) eozinofilija.

Išbėrimas dažniau pasireiškė anksčiau gydytiems pacientams, kuriems buvo taikyti gydymo režimai su PREZISTA ir ritonaviru derinyje su raltegraviru, palyginti su pacientais, kurie vartojo PREZISTA ir ritonavirą be raltegraviro arba raltegravirą be PREZISTA (žr. 4.8 skyrių).

Darunaviro struktūroje yra dalis sulfonamido. Pacientams, kuriems nustatyta alergija sulfonamidams, PREZISTA vartoti reikia atsargiai.

Hepatotoksinis poveikis

Vartojant PREZISTA, buvo pranešimų apie vaistinių preparatų sukeltą hepatitą (t. y. ūminis hepatitas, citolizinis hepatitas). Darunaviro/ritonaviro klinikinio vystymo programos metu (n=3 063) hepatitas buvo diagnozuotas 0,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas PREZISTA ir ritonaviro deriniu. Pacientams, kurių kepenų funkcija prieš pradedant gydymą yra sutrikusi, įskaitant sergantiesiems lėtiniu aktyviu hepatitu B ar C, kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra didesnė, įskaitant sunkias nepageidaujamas reakcijas kepenims, kurie gali būti mirtini. Jeigu kartu yra taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, žr. atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Prieš pradedant gydymą PREZISTA, vartojamą kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, turi būti atlikti atitinkami laboratoriniai tyrimai ir pacientai turi būti stebimi gydymo metu. Reikia apsvarstyti būtinybę įdėmiau stebėti pacientų, kurie kartu serga lėtiniu hepatitu, kepenų ciroze arba kurių transaminazės prieš gydymą yra suaktyvėjusios, AST ir (arba) ALT, ypač pirmus keletą gydymo PREZISTA, vartojamo kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, mėnesių.

Jeigu pacientui vartojant PREZISTA, vartojama kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, atsiranda arba pasunkėja buvęs kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant kliniškai reikšmingą kepenų fermentų suaktyvėjimą ir [arba] simptomus, tokius kaip nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, šlapimo patamsėjimas, kepenų skausmingumas, hepatomegaliją), reikia skubiai apsvarstyti būtinybę pertraukti arba nutraukti gydymą.

Gretutinės būklės

Kepenų funkcijos sutrikimas

PREZISTA veiksmingumas ir saugumas ligoniams, kurie serga sunkiais gretutiniais kepenų funkcijos sutrikimais, nebuvo nustatytas, todėl pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, PREZISTA vartoti negalima. Dėl nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje padidėjimo pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, PREZISTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkštų veikla sutrikusi, specialių atsargumo priemonių ar būtinybės keisti darunaviro/ritonaviro dozę nėra. Daug darunaviro ir ritonaviro būna susijungusio su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina, kad daug jų pasišalintų atliekant hemodializę ar peritoninę dializę. Taigi dializuojamiems pacientams specialių atsargumo priemonių ar būtinybės keisti dozę nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Kobicistato vartojimas pacientams, kuriems atliekama dializė, netirtas, todėl jokių darunaviro/kobicistato vartojimo rekomendacijų šiems pacientams pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių).

Kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkštų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Į tai reikia atsižvelgti, jei skiriama darunaviro kartu su kobicistatu pacientams, kuriems pagal apskaičiuotąjį kreatinino klirensą koreguojamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės (žr. 4.2 skyrių ir kobicistato PCS).

Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar tenofoviro dizoproksilio ir kobicistato vartojimas kartu yra susijęs su didesne nepageidaujamų reakcijų inkstams rizika nei gydymo schemos, į kurias įeina tenofoviro dizoproksilis be kobicistato.

Hemofilija sergantys pacientai

Esama pranešimų apie sustiprėjusį kraujavimą, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes, gydant proteazių inhibitoriais (PI) asmenis, sergančius A ir B tipo hemofilija. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip 50 % atvejų gydymas PI buvo tęsiamas arba atnaujinamas, jei buvo nutrauktas. Manoma, kad tarp kraujavimo ir gydymo PI yra priežastinis ryšys, tačiau jo mechanizmas neišaiškintas. Hemofilija sergančius asmenis reikia įspėti apie sustiprėjusio kraujavimo galimybę.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Osteonekrozė

Nors yra manoma, kad osteonekrozės etiologijoje yra daug faktorių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkų imuninės sistemos slopinimą bei didesnį kūno masės indeksą), yra buvę pranešimų apie pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gavusiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), išsivysčiusius osteonekrozės atvejus. Ligoniams reikia patarti kreiptis į gydytoją atsiradus sąnarių skausmui, sustingimui ar pasunkėjus judesiams.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

Pradėjus ŽIV infekuotų asmenų, kurių imunitetas labai nuslopintas, sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į nesukeliančius simptomų ar išlikusius oportunistinius patogenus, pasireiškianti sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar pasunkėjusiais simptomais. Paprastai tokia reakcija pastebima pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Būdingi pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir (arba) židininė mikobakterinė infekcija ir *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau žinomas kaip *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Būtina įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, jei reikia, gydyti. Be to, klinikinių tyrimų metu vartojant PREZISTA su maža ritonaviro doze, buvo stebimi paprastosios ar juostinės pūslelinės paaktyvėjimo atvejai.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Buvo atlikta keletas sąveikos tyrimų su mažesnėmis, nei rekomenduojama, darunaviro dozėmis. Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis galėjo būti nepakankamai įvertintas ir gali reikėti klinikinio saugumo stebėjimo. Išsamią informaciją apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais žr. 4.5 skyrių.

Farmakokinetikos stipriklis ir kiti tuo pačiu metu vartojami vaistiniai preparatai

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar jis sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu.

- Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautresnis CYP3A indukcijai: darunavirui ir kobicistato derinio ir stiprių CYP3A induktorių vartojimas kartu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių), taip pat nerekomenduojama kartu vartoti silpnų ir vidutinio stiprumo CYP3A induktorių (žr. 4.5 skyrių). Darunaviro ir ritonaviro derinio ir darunavirui ir kobicistato derinio vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais, tokiais kaip lopinaviras ir ritonaviras, rifampicinas ir augaliniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), draudžiamas (žr. 4.5 skyrių).
- Skirtingai nei ritonaviras, kobicistatas neturi indukuojančio poveikio fermentams ar pernašos baltymams (žr. 4.5 skyrių). Keičiant farmakologinį stipriklį iš ritonaviro į kobicistatą, pirmąsias dvi gydymo darunaviru ir kobicistatu savaites reikia laikytis atsargumo priemonių, ypač jei vartojant ritonaviro kaip farmakologinio stipriklio kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės buvo titruojamos arba koreguojamos. Tokiais atvejais gali reikėti sumažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę.

Efavirenzą vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, darunaviro C_{min} gali būti suboptimalios. Jeigu efavirenzas vartojamas kartu su PREZISTA, reikia taikyti gydymo 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą planą. Žr. PREZISTA 75 mg, 150 mg ir 600 mg tablečių preparato charakteristikų santraukas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A bei P-glikoproteinu (P-gp inhibitoriais), pasireiškė gyvybei pavojinga ir mirtina vaistų sąveika (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

PREZISTA 400 mg tabletėse yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginę reakciją.

PREZISTA 400 mg ir 800 mg tabletėse yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Darunaviro sąveikos pobūdis gali skirtis priklausomai nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakologinis stipriklis. Darunaviro ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar darunaviras sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių pirmą kartą keičiant ritonavirą, kaip farmakologinį stipriklį, kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro ekspoziciją (ritonaviras, kaip farmakologinis stipriklis)

Darunaviras ir ritonaviras yra metabolizuojami CYP3A. Tikėtina, kad vaistiniai preparatai, kurie sužadina CYP3A aktyvumą, gali padidinti darunaviro ir ritonaviro klirensą ir dėl to gali sumažėti šių junginių ir darunaviro koncentracijos plazmoje, todėl gali išnykti terapinis poveikis ir išsivystyti atsparumas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). CYP3A induktoriai, kurių vartoti draudžiama, yra, pvz., rifampicinas, jonažolė ir lopinaviras.

Kartu vartojant darunavirą ir ritonavirą su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A, gali sumažėti darunaviro ir ritonaviro klirensas ir dėl to gali padidėti darunaviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje. Nerekomenduojama kartu vartoti su stipriais CYP3A4 inhibitoriais ir reikia laikytis atsargumo priemonių. Šios sąveikos aprašytos žemiau esančioje sąveikos lentelėje (pvz., vartojant su indinaviru, azolo grupės priešgrybeliniais preparatais, tokiais kaip klotrimazolas).

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro ekspoziciją (kobicistatas, kaip farmakologinis stipriklis)

Darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami CYP3A. Vartojant kartu su CYP3A induktoriais gali atsirasti mažesnė už gydymą koncentraciją darunaviro ekspozicija plazmoje. Darunaviras, sustiprintas kobicistatu, yra jautresnis CYP3A indukcijai, nei darunaviras, sustiprintas ritonaviru: darunaviro/kobicistato vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., su jonažole, rifampicinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu ir fenitoinu), yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Darunaviro/kobicistato vartojimas kartu su silpnais arba vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., efavirenzu, etravirinu, nevirapinu, flutikazonu ir bozentanu) nerekomenduojamas (žr. sąveikos lentelę žemiau).

Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, taikomos tokios pat rekomendacijos nepriklausomai nuo to, ar darunaviras yra sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu (žr. skyrių žemiau).

Vaistiniai preparatai, kurie gali turėti įtakos ritonaviru sustiprintam darunavirui

Darunaviras ir ritonaviras yra CYP3A, CYP2D6 ir P-gp inhibitoriai. Vartojant darunavirą/ ritonavirą su vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A ir (arba) CYP2D6 arba perneša P-gp, gali padidėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų gydymasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

Darunaviro kartu su maža ritonaviro doze negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių sisteminės ekspozicijos padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (siauras terapinis indeksas) (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant kartu su darunaviru sustiprintais vaistiniais preparatais, kurių aktyvieji metabolitai susidaro veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyviojo (-ųjų) metabolito (-ų) koncentracija (-os) kraujyje ir galimai sukelti jų terapinio poveikio praradimą (žr. toliau esančioje sąveikų lentelėje).

Bendras stiprinamasis farmakokinetinis ritonaviro poveikis yra maždaug 14 kartų padidėjusi sisteminė darunaviro ekspozicija, išgėrus vienkartinę 600 mg jo dozę kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą. Taigi darunavirą būtina vartoti tik kartu su farmakokinetikos stiprikliu (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Klinikinio tyrimo metu vartojant kartu įvairius vaistinius preparatus, metabolizuojamus CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 citochromų, pavartojus darunaviro/ritonaviro buvo nustatytas CYP2C9 ir CYP2C19 citochromų aktyvumo padidėjimas ir CYP2D6 citochromo aktyvumo slopinimas, kuris gali būti dėl mažų ritonaviro dozių vartojimo. Kartu vartojant darunavirą, ritonavirą su kitais vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2D6 citochromo (pvz., flekainidas, propafenonas, metoprololis), kraujyje gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija, kuri gali padidinti arba pailginti jų terapinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas. Kartu vartojant darunavirą, ritonavirą su kitais vaistiniais preparatais, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2C9 citochromo (pvz., varfarinas) ir CYP2C19 citochromo (pvz., metadonas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, kas gali sumažinti arba sutrumpinti jų terapinį poveikį.

Nors CYP2C8 citochromo poveikis buvo tiriamas tik *in vitro*, kartu vartojant darunavirą, ritonavirą ir kitus vaistinius preparatus, kurie pirmiausia metabolizuojami CYP2C8 citochromo (pvz., paklitakselis, rozigitazonas, repaglinidas), gali sumažėti šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, kas gali sumažinti arba sutrumpinti jų terapinį poveikį.

Ritonaviras slopina nešiklius P-glikoproteiną, OATP1B1 ir OATP1B3. Vartojantiems kartu vaistinius preparatus, kurie yra šių nešiklių substratai, gali padidėti šių derinių koncentracijos plazmoje (pvz., vartojant dabigatraną, eteksilato, digoksino, statinų ir bozentano. Žr. sąveikų lentelę žemiau).

Vaistiniai preparatai, kuriuos gali paveikti kobicistatu sustiprintas darunaviras

Darunaviro, sustiprinto ritonaviru, vartojimo rekomendacijos, susijusios su CYP3A4, CYP2D6, P-glikoproteino, OATP1B1 ir OATP1B3 substratais (žr. kontraindikacijas ir rekomendacijas, pateiktas ankstesniame skyriuje), yra panašios į darunaviro, sustiprinto kobicistatu, vartojimo rekomendacijas.

150 mg kobicistato, skiriamo kartu su 800 mg darunaviro kartą per parą, sustiprina darunaviro farmakokinetikos parametrus panašiai kaip ritonaviras (žr. 5.2 skyrių).

Priešingai nei ritonaviras, kobicistatas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar UGT1A1 induktorius. Daugiau informacijos apie kobicistato vartojimą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelė

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Atlikta keletas sąveikos tyrimų (toliau esančioje lentelėje pažymėti #), kurių metu buvo vartotos mažesnės už rekomenduojamas darunaviro dozės arba jis buvo skiriamas pagal skirtingus dozavimo planus (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas“). Taigi kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis gali būti nepakankamai įvertintas ir gali prireikti klinikinio saugumo stebėjimo.

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakokinetikos stipriklis. Darunaviro ir kitų vaistinių preparatų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis priklausomai nuo to, ar derinys sustiprintas ritonaviru, ar kobicistatu. Jokių darunaviro, sustiprinto kobicistatu, sąveikos tyrimų, kurie pateikti lentelėje, neatlikta. Taikomos tokios pat rekomendacijos, nebent būtų nurodyta kitaip. Daugiau informacijos dėl kobicistato vartojimo žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Sąveika tarp darunaviro/ritonaviro ir antiretrovirusinių bei neantiretrovirusinių vaistinių preparatų išvardyta toliau esančioje lentelėje. Kiekvieno farmakokinetinio rodmenų pokyčio kryptis nurodyta rodyklėmis, remiantis geometrinio vidurkio pokyčio 90 % pasikliautiniu intervalu: 80-125 % ribose (↔), žemiau šių ribų (↓) arba virš šių ribų (↑) (nenustatyta – „NN“).

Žemiau esančioje lentelėje yra nurodytas skirtingas farmakokinetikos stipriklis, kai vartojimo rekomendacijos skiriasi. Kai PREZISTA, vartojamas kartu su maža ritonaviro doze, vartojimo rekomendacijos yra tokios pat, kaip ir su kobicistatu, naudojamas „sustiprinto PREZISTA“ terminas.

Toliau išvardytas vaistų sąveikos pavyzdžių sąrašas nėra išsamus, todėl reikia perskaityti kiekvieno kartu su PREZISTA vartojamo vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl metabolizmo būdo, sąveikos pobūdžio, galimos rizikos ir, jei vartojama kartu, reikia imtis tam tikrų veiksmų.

SĄVEIKA IR DOZAVIMO VARTOJANT KARTU SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS REKOMENDACIJOS		
Vaistinių preparatų pavyzdžiai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ŽIV VEIKIANTYS ANTIRETROVIRUSINIAI PREPARATAI		
<i>Integrazės gijos pernašos inhibitoriai</i>		
Dolutegraviras	dolutegraviro AUC ↓ 22 % dolutegraviro C _{24h} ↓ 38 % dolutegraviro C _{max} ↓ 11 % darunaviro ↔* * Naudojant kryžminių tyrimų palyginimus, pagrįstus istoriniais farmakokinetikos duomenimis	Sustiprintą PREZISTA ir dolutegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.
Raltegraviras	Kai kurie klinikiniai tyrimai rodo, kad raltegraviras gali sukelti nedidelį darunaviro koncentracijų plazmoje sumažėjimą.	Šiuo metu neatrodo, kad raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijoms plazmoje būtų kliniškai reikšmingas. Sustiprintą PREZISTA ir raltegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.

Nukleo(z)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
Didanozinas 400 mg vieną kartą per parą	didanozino AUC ↓ 9 % didanozino C _{min} NN didanozino C _{max} ↓ 16 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↔ darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA ir didanoziną galima vartoti nekeičiant dozės. Didanoziną reikia vartoti nevalgius, t. y. 1 val. prieš vartojant sustiprintą PREZISTA arba praėjus 2 val. po sustiprintos PREZISTA pavartojimo su maistu.
Tenofoviro dizoproksilis 245 mg vieną kartą per parą [†]	tenofoviro AUC ↑ 22 % tenofoviro C _{min} ↑ 37 % tenofoviro C _{max} ↑ 24 % # darunaviro AUC ↑ 21 % # darunaviro C _{min} ↑ 24 % # darunaviro C _{max} ↑ 16 % (tenofoviro ↑ dėl poveikio MDR-1 pernašai inkstų kanalėliuose)	Sustiprintą PREZISTA vartojant kartu su tenofoviro dizoproksiliu, gali prireikti stebėti inkstų funkciją, ypač pacientams, kurie serga gretutine sistetine arba inkstų liga, arba pacientams, kurie vartoja nefrotoksinį poveikį sukeliančių vaistinių preparatų. PREZISTA, vartojamas kartu su kobicistatu, mažina kreatinino klirensą. Žr. 4.4 skyrių, jeigu kreatinino klirensas yra vartojamas tenofoviro dizoproksilio dozei koreguoti.
Emtricitabinas / tenofoviro alafenamidas	Tenofovir alafenamido ↔ Tenofoviro ↑	Rekomenduojama emtricitabino / tenofoviro alafenamido dozė yra 200/10 mg kartą per parą, kai vartojama su sustiprintu PREZISTA.
Abakaviras Emtricitabinas Lamivudinas Stavudinas Zidovudinas	Netirta. Atsižvelgiant į kitokį kitų NATI eliminacijos būdą (zidovudinas, emtricitabinas, stavudinas, lamivudinas šalinami daugiausiai per inkstus, o abakviro metabolizmo neveikia CYP450), sąveikos su šiomis vaistinėmis medžiagomis, vartojant sustiprintą PREZISTA, nesitikima.	Sustiprintą PREZISTA galima vartoti kartu su šiais NATI nekeičiant dozės. PREZISTA, vartojamas kartu su kobicistatu, mažina kreatinino klirensą. Žr. 4.4 skyrių, jeigu kreatinino klirensas yra vartojamas emtricitabino arba lamivudino dozei koreguoti.
Nenukleo(z)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)		
Efavirensas 600 mg vieną kartą per parą	efavirensas AUC ↑ 21 % efavirensas C _{min} ↑ 17 % efavirensas C _{max} ↑ 15 % # darunaviro AUC ↓ 13 % # darunaviro C _{min} ↓ 31 % # darunaviro C _{max} ↓ 15 % (efavirensas ↑ dėl CYP3A slopinimo) (darunaviro ↓ dėl CYP3A sužadinimo)	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, vartojant kartu su efavirenzu, gali prireikti klinikinio paciento būklės stebėjimo, nes gali pasireikšti su efavirenzo ekspozicijos padidėjimu susijęs toksinis poveikis centrinei nervų sistemai. Efavirenzą vartojant kartu su 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą, darunaviro C _{min} gali būti suboptimalios. Jeigu efavirensas vartojamas kartu su PREZISTA/ritonaviru, reikia taikyti 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozavimo du kartus per parą planą (žr. 4.4 skyrių). Nerekomenduojama skirti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).

Etravirinas 100 mg du kartus per parą	etravirino AUC ↓ 37 % etravirino C _{min} ↓ 49 % etravirino C _{max} ↓ 32 % darunaviro AUC ↑ 15 % darunaviro C _{min} ↔ darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro ir etravirino 200 mg doze du kartus per parą, galima vartoti nekeičiant dozės. Nerekomenduojama skirti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).
Nevirapinas 200 mg du kartus per parą	nevirapino AUC ↑ 27 % nevirapino C _{min} ↑ 47 % nevirapino C _{max} ↑ 18 % #darunaviras: koncentracijos atitiko istorijos duomenis (nevirapino ↑ dėl CYP3A slopinimo)	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su nevirapinu nekeičiant dozės. Nerekomenduojama skirti kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su kobicistatu (žr. 4.4 skyrių).
Rilpivirinas 150 mg vieną kartą per parą	rilpivirino AUC ↑ 130 % rilpivirino C _{min} ↑ 178 % rilpivirino C _{max} ↑ 79 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 11 % darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA galima vartoti kartu su rilpivirinu nekeičiant dozės.
Proteazės inhibitoriai (PI), vartojami be papildomos mažos ritonaviro dozės[†]		
Atazanaviras 300 mg vieną kartą per parą	atazanaviro AUC ↔ atazanaviro C _{min} ↑ 52 % atazanaviro C _{max} ↓ 11 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔ Atazanaviras. 300/100 mg atazanaviro/ritonaviro vieną kartą per parą, palyginti su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą kartu su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 300 mg atazanaviro vieną kartą per parą.	PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, galima vartoti kartu su atazanaviru nekeičiant dozės. PREZISTA, skiriamą kartu su kobicistatu, negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo vartojant su CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).
Indinaviras 800 mg du kartus per parą	indinaviro AUC ↑ 23 % indinaviro C _{min} ↑ 125 % indinaviro C _{max} ↔ #darunaviro AUC ↑ 24 % #darunaviro C _{min} ↑ 44 % #darunaviro C _{max} ↑ 11 % Indinaviras. 800/100 mg indinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 800/400/100 mg indinaviro/darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą kartu su 800 mg indinaviro du kartus per parą.	Vartojant kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su maža ritonaviro doze, netoleravimo atveju gali prireikti vietoj 800 mg indinaviro dozės du kartus per parą vartoti po 600 mg du kartus per parą. PREZISTA, skiriamą kartu su kobicistatu, negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo vartojant su CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).

Sakvinaviras 1 000 mg du kartus per parą	#darunaviro AUC ↓ 26 % #darunaviro C_{min} ↓ 42 % #darunaviro C_{max} ↓ 17 % sakvinaviro AUC ↓ 6 % sakvinaviro C_{min} ↓ 18 % sakvinaviro C_{max} ↓ 6 % Sakvinaviras. 1 000/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 1 000/400/100 mg sakvinaviro/darunaviro/ritonaviro du kartus per parą. Darunaviras. 400/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą, palyginti su 400/100 mg darunaviro/ritonaviro kartu su 1 000 mg sakvinaviro du kartus per parą.	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, nerekomenduojama vartoti kartu su sakvinaviru. PREZISTA, skiriamą kartu su kobicistatu, negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo vartojant su CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.5 skyrių).
Proteazės inhibitoriai (PI), vartojami kartu su maža ritonaviro doze[†]		
Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą Lopinaviras/ritonaviras 533/133,3 mg du kartus per parą	lopinaviro AUC ↑ 9 % lopinaviro C_{min} ↑ 23 % lopinaviro C_{max} ↓ 2 % darunaviro AUC ↓ 38 %[‡] darunaviro C_{min} ↓ 51 %[‡] darunaviro C_{max} ↓ 21 %[‡] lopinaviro AUC ↔ lopinaviro C_{min} ↑ 13 % lopinaviro C_{max} ↑ 11 % darunaviro AUC ↓ 41 % darunaviro C_{min} ↓ 55 % darunaviro C_{max} ↓ 21 % [‡] remiantis ne dozės normalizuotomis reikšmėmis	Dėl darunaviro ekspozicijos (AUC) sumažėjimo 40 %, tinkamos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės nenustatytos. Taigi sustiprintos PREZISTA vartojimas kartu su lopinaviru/ritonaviru kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
CCR5 ANTAGONISTAI		
Maravirokas 150 mg du kartus per parą	maraviroko AUC ↑ 305 % maraviroko C_{min} NN maraviroko C_{max} ↑ 129 % Darunaviro, ritonaviro koncentracijos atitiko ligos istorijos duomenis.	Skiriant vartoti kartu su sustiprinta PREZISTA, reikia vartoti 150 mg maraviroko dozę du kartus per parą.
α1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Alfuzozinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad PREZISTA padidins alfuzozino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su alfuzozinu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
ANESTETIKAI		
Alfentanilis	Netirta. Alfentanilio metabolizmą sąlygoja CYP3A ir sustiprinta PREZISTA gali jį slopinti.	Vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA gali reikėti sumažinti alfentanilio dozę ir stebėti, ar nepasireiškia pailgėjusio arba uždelsto kvėpavimo slopinimo rizika.

ANTIANGININIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dizopiramidas Flekainidas Lidokainas (sisteminio vartojimo) Meksiletinas Propafenonas Amjodaronas Bepridilis Dronedaronas Ivabradinas Chinidinas Ranolazinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprinta PREZISTA gali padidinti šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir (arba) CYP2D6 slopinimas)	Vartoti šiuos antiaritminius vaistinius preparatus reikia atsargiai ir rekomenduojama, jei įmanoma, stebėti terapines koncentracijas, kai skiriama kartu su sustiprinta PREZISTA. Sustiprinto PREZISTA ir amjodaronas, bepridilio, dronedaronas, ivabradino, chinidino arba ranolazino vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Digoksinas 0,4 mg vienkartinė dozė	digoksino AUC ↑ 61 % digoksino C _{min} NN digoksino C _{max} ↑ 29 % (digoksino ↑ greičiausiai dėl P-gp slopinimo)	Digoksinas pasižymi siauru terapiniu indeksu, todėl sustiprintą PREZISTA vartojančiam pacientui gydymą digoksinu rekomenduojama pradėti nuo mažiausios galimos dozės. Vėliau digoksino dozę reikia atsargiai didinti, kol bus pasiektas reikiamas klinikinis poveikis, tuo pat metu stebint bendrą klinikinę paciento būklę.
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas 500 mg du kartus per parą	klaritromicino AUC ↑ 57 % klaritromicino C _{min} ↑ 174 % klaritromicino C _{max} ↑ 26 % [#] darunaviro AUC ↓ 13 % [#] darunaviro C _{min} ↑ 1 % [#] darunaviro C _{max} ↓ 17 % Vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, 14-OH-klaritromicino koncentracija plazmoje neišmatuota. (klaritromicino ↑ dėl CYP3A slopinimo ir galimo P-gp slopinimo)	Klaritromiciną vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA reikia atsargiai. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, informacijos apie rekomenduojamą dozę reikia žr. klaritromicino preparato charakteristikų santraukoje.
ANTIKOAGULIAITAI / TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI		
Apiksabanas Rivaroksabanas	Netirta. Sustiprinto PREZISTA skyrimas kartu su šiais antikoaguliantais gali padidinti antikoaguliantų koncentracijas. (CYP3A ir (arba) P-gp slopinimas)	Sustiprintą PREZISTA vartoti kartu su tiesiogiai veikiančiu geriamuoju antikoaguliantu (TVGA), kurį metabolizuoja CYP3A4 ir perneša P-gp, nerekomenduojama, nes gali padidėti kraujavimo rizika.

Dabigatrano eteksilatas Edoksabanas	dabigatrano eteksilatas (150 mg): <u>Vienkartinė darunaviro/ritonaviro 800/100 mg dozė:</u> dabigatrano AUC ↑ 72 % dabigatrano C_{max} ↑ 64 % <u>darunaviro/ritonaviro 800/100 mg kartą per parą:</u> dabigatrano AUC ↑ 18 % dabigatrano C_{max} ↑ 22 % <u>Vienkartinė darunaviro/kobicistato 800/150 mg dozė:</u> dabigatrano AUC ↑ 164 % dabigatrano C_{max} ↑ 164 % <u>darunaviro/kobicistato 800/150 mg kartą per parą:</u> dabigatrano AUC ↑ 88 % dabigatrano C_{max} ↑ 99 %	Darunaviras/ritonaviras: Vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, reikia apsvarstyti klinikinį stebėjimą ir (arba) TVGA dozės sumažinimą, kai TVGA pernešamas P-gp, bet nėra metabolizuojamas CYP3A4, įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną. Darunaviras/kobicistatas: Vartojant kartu su PREZISTA/kobicistatu, reikia kliniškai stebėti ir sumažinti dozę, kai TVGA pernešamas P-gp, bet nėra metabolizuojamas CYP3A4, įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną.
Tikagreloras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintą PREZISTA vartojant kartu su tikagreloru, gali padidėti tikagreloro koncentracijos (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas).	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su tikagreloru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Klopidogrelis	Netirta. Tikėtina, kad, kartu vartojant sustiprintą PREZISTA ir klopidogrelį, sumažės klopidogrelio aktyviojo metabolito koncentracija kraujyje plazmoje, kuri gali sumažinti klopidogrelio antitrombocitinį aktyvumą.	Nerekomenduojama kartu vartoti sustiprintą PREZISTA ir klopidogrelį. Rekomenduojama vartoti kitus antitrombocitinius vaistinius preparatus, kuriems neturi įtakos CYP slopinimas arba indukcija (pvz., prazugrelį).
Varfarinas	Netirta. Gali keistis kartu su sustiprintu PREZISTA vartojamo varfarino koncentracijos.	Sustiprintą PREZISTA, vartojant kartu su varfarinu, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta. Numatoma, kad fenobarbitalis ir fenitoinas mažins darunaviro ir jo farmakologinio stipriklio koncentracijas plazmoje. (dėl CYP450 izofermentų sužadinimo)	PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, negalima vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais. Šių vaistų vartojimas kartu su PREZISTA/kobicistatu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Karbamazepinas 200 mg du kartus per parą	karbamazepino AUC ↑ 45 % karbamazepino C _{min} ↑ 54 % karbamazepino C _{max} ↑ 43 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 15 % darunaviro C _{max} ↔	PREZISTA/ritonaviro dozės rekomenduojama nekeisti. Jeigu PREZISTA/ritonavirą būtina skirti kartu su karbamazepinu, pacientus reikia stebėti, nes gali pasireikšti su karbamazepino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Reikia stebėti karbamazepino koncentraciją ir titravimo būdu nustatyti jo dozę, kuri būtina reikiamam atsakui sukelti. Remiantis tyrimų duomenimis, vaistinių preparatų vartojant kartu su PREZISTA/ritonaviru, dozę gali tekti sumažinti nuo 25 % iki 50 %. Karbamazepino vartojimas kartu su PREZISTA, skiriamo kartu su kobicistatu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Klonazepamas	Netirta. Klonazepamą vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA gali padidėti klonazepamo koncentracijos. (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kartu vartojant sustiprintą PREZISTA su klonazepamu.
ANTIDEPRESANTAI		
Paroksetinas 20 mg vieną kartą per parą Sertralinas 50 mg vieną kartą per parą Amitriptilinas Dezipraminas Imipraminas Nortriptilinas Trazodonas	paroksetino AUC ↓ 39 % paroksetino C _{min} ↓ 37 % paroksetino C _{max} ↓ 36 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔ sertralino AUC ↓ 49 % sertralino C _{min} ↓ 49 % sertralino C _{max} ↓ 44 % #darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↓ 6 % #darunaviro C _{max} ↔ Skirtingai nei esami duomenys apie PREZISTA/ritonavirą, PREZISTA/kobicistatas gali padidinti šių antidepresantų koncentracijas plazmoje (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas). Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su šiais antidepresantais gali padidinti šių antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas)	Jeigu antidepresantai skiriami kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama titruoti antidepresantų dozę, remiantis klinikiniu atsaku į gydymą antidepresantais įvertinimu. Be to, reikia stebėti pacientų, vartojančių pastovias šių antidepresantų dozes ir pradėjusių vartoti sustiprintą PREZISTA, atsaką į gydymą antidepresantais. Vartojant sustiprintą PREZISTA su šiais antidepresantais rekomenduojama stebėti klinikinę pacientų būklę ir gali reikėti koreguoti antidepresantų dozę.
VAISTAI NUO DIABETO		
Metforminas	Netirta. Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad PREZISTA, skiriamas kartu su kobicistatu, padidins metformino koncentracijas plazmoje. (MATE1 slopinimas)	Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus ir koreguoti metformino dozę pacientams, kurie vartoja PREZISTA skiriamą su kobicistatu. (netaikoma PREZISTA vartojant kartu su ritonaviru)
VĖMIMĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Domperidonas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su domperidonu yra kontraindikuotinas.

PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Vorikonazolas	Netirta. Ritonaviras gali mažinti vorikonazolo koncentraciją plazmoje. (CYP450 izofermentų sužadinimas) Skiriant kartu su PREZISTA, vartojamu kartu su kobicistatu, gali padidėti arba sumažėti vorikonazolo koncentracijos. (CYP450 izofermentų slopinimas)	Vorikonazolo negalima vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, išskyrus atvejus, kai vorikonazolo skyrimas pagrįstas naudos ir rizikos santykio įvertinimu.
Flukonazolas Izavukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas	Netirta. Sustiprintas PREZISTA gali padidinti priešgrybelinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje ir pozakonazolas, izavukonazolas, itrakonazolas arba flukonazolas gali padidinti darunaviro koncentracijas. (CYP3A ir (arba) P-gp slopinimas)	Vartoti reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę. Jei reikia vartoti kartu, itrakonazolo paros dozė negali viršyti 200 mg.
Klotrimazolas	Netirta. Kartu su sustiprintu PREZISTA sisteminiu būdu vartojamas klotrimazolas gali didinti darunaviro ir (arba) klotrimazolo koncentracijas plazmoje. darunaviro AUC_{24val.} ↑ 33 % (remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliu)	
VAISTINIAI PREPARATAI PODAGRAI GYDYTI		
Kolchicinas	Netirta. Kolchiciną vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, kolchicino ekspozicija gali padidėti. (CYP3A ir / arba P-gp slopinimas)	Jei sustiprintą PREZISTA reikia skirti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra normali, kolchicino dozę rekomenduojama sumažinti arba gydymą kolchicinu nutraukti. Pacientams, kurie serga inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimu, kolchicino vartojimas kartu su sustiprintu PREZISTA yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
VAISTINIAI PREPARATAI NUO MALIARIJOS		
Artemeteras/ Lumefantrinas 80/480 mg, 6 dozės 0, 8, 24, 36, 48 ir 60 valandą	artemetero AUC ↓ 16 % artemetero C_{min} ↔ artemetero C_{max} ↓ 18 % dihidroartemisinino AUC ↓ 18 % dihidroartemisinino C_{min} ↔ dihidroartemisinino C_{max} ↓ 18 % lumefantrino AUC ↑ 175 % lumefantrino C_{min} ↑ 126 % lumefantrino C_{max} ↑ 65 % darunaviro AUC ↔ darunaviro C_{min} ↓ 13 % darunaviro C_{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA kartu su artemeteru/lumefantrinu galima vartoti nekeičiant dozės, tačiau, dėl lumefantrino ekspozicijos padidėjimo derinį reikia vartoti atsargiai.

PRIESTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas Rifapentinas	Netirta. Rifapentinas ir rifampicinas stipriai sužadina CYP3A ir ženkliai sumažina kitų proteazės inhibitorių koncentracijas, o tai gali lemti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir atsparių virusų atsiradimą (CYP450 izofermentų sužadinimas). Mėginant kompensuoti sumažėjusią ekspoziciją didesnėmis kitų proteazės inhibitorių, vartojamų kartu su maža ritonaviro doze, dozėmis, vartojant rifampiciną daug dažniau pasireiškė kepenų reakcijos.	Nerekomeduojama vartoti rifapentino ir sustiprinto PREZISTA derinio. Rifampicino vartojimas kartu su sustiprintu PREZISTA, kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas 150 mg vieną kartą kas antrą parą	rifabutino AUC** ↑ 55 % rifabutino C_{min}** ↑ NN rifabutino C_{max}** ↔ darunaviro AUC ↑ 53 % darunaviro C_{min} ↑ 68 % darunaviro C_{max} ↑ 39 % ** rifabutino veikliosios frakcijos visuma (pirminis vaistinis preparatas + 25-<i>O</i>-dezacetilmetabolitas) Sąveikos tyrimas parodė, kad rifabutino paros sisteminė ekspozicija, vartojant po 300 mg vieną kartą per parą arba po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą kartu su PREZISTA/ritonaviru (600/100 mg du kartus per parą), buvo panaši, o aktyvaus metabolito 25-<i>O</i>-dezacetilrifabutino paros ekspozicija padidėjo maždaug 10 kartų. Be to, visos veikliosios rifabutino frakcijos AUC (pirminis vaistinis preparatas + 25-<i>O</i>-dezacetilmetabolitas) padidėjo 1,6 karto, o C_{max} liko panaši. Trūksta duomenų apie palyginamosios 150 mg dozės vartojimą vieną kartą per parą. (Rifabutinas sužadina CYP3A4 ir yra CYP3A4 izofermento substratas.) PREZISTA vartojant kartu su 100 mg ritonaviro ir vartojant kartu rifabutiną (150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą), nustatytas sisteminės darunaviro ekspozicijos padidėjimas.	Pacientams, kurie gydomi PREZISTA ir ritonaviro deriniu, įprastą 300 mg rifabutino paros dozę reikia sumažinti 75 % (t. y. vartoti po 150 mg vieną kartą per parą kas antrą parą) ir atidžiau stebėti, ar neatsiranda su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Dėl saugumo rifabutino dozę reikia apgalvotai skirti dar rečiau ir (arba) atidžiai stebėti rifabutino koncentraciją. Reikia atsižvelgti į oficialias ŽIV užsikrėtusių pacientų tuberkuliozės gydymo rekomendacijas. Remiantis PREZISTA/ritonaviro vartojimo saugumo duomenimis, šis darunaviro ekspozicijos padidėjimas vartojant rifabutiną, nerodo, kad būtina keisti PREZISTA/ritonaviro dozes. Remiantis farmakokinetiniais modeliais, šis dozės sumažinimas 75 % yra pritaikomas ir pacientams, kurie vartoja kitokias nei 300 mg per parą rifabutino dozes. Skirti rifabutiną kartu su PREZISTA, vartojamą kartu su kobicistatu, nerekomenduojama.

PRIEŠNAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dazatinibas Nilotinibas Vinblastinas Vinkristinas Everolimuzas Irinotekanas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių priešnavikinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Šių vaistinių preparatų koncentracijos gali padidėti dėl skyrimo kartu su sustiprintu PREZISTA ir dėl to gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šių preparatų vartojimu. Vartoti šiuos priešnavikinius vaistinius preparatus kartu su sustiprintu PREZISTA reikia atsargiai. Vartoti everolimuzą ar irinotekaną kartu su sustiprintu PREZISTA nerekomenduojama.
ANTIPSICHOTIKAI / NEUROLEPTIKAI		
Kvetiapinas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių antipsichotikų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti sustiprintą PREZISTA ir kvetiapino draudžiama, nes tai gali padidinti su kvetiapinu susijusį toksinį poveikį. Padidėjusios kvetiapino koncentracijos gali sukelti komą (žr. 4.3 skyrių).
Perfenazinas Risperidonas Tioridazinas Lurazidonas Pimozidas Sertindolas	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių antipsichotikų koncentracijas plazmoje. (CYP3A, CYP2D6 ir (arba) P-gp slopinimas)	Skiriant kartu su sustiprintu PREZISTA gali reikėti sumažinti šių vaistų dozes. Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su lurazidonu, pimozidu arba sertindolu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
β-BLOKATORIAI		
Karvedilolis Metoprololis Timololis	Netirta. Tikėtina, kad sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių β-blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 slopinimas)	Skiriant sustiprintą PREZISTA kartu su β-blokatoriais, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas. Turėtų būti apsvarstyta mažesnė β-blokatorių dozė.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Netirta. Galima tikėtis, kad sustiprinta PREZISTA didins kalcio kanalų blokatorių koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A ir (arba) CYP2D6 slopinimo)	Šiuos vaistinius preparatus skiriant vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojamas klinikinis gydymojo ir nepageidaujamo poveikio stebėjimas.

KORTIKOSTEROIDAI		
Kortikosteroidai pirmausia metabolizuojami CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Flutikazonas: klinikinio tyrimo metu sveikiems savanoriams 7 paras vartojant 100 mg ritonaviro kapsules du kartus per parą kartu su 50 µg flutikazono propionato į nosį (4 kartus per parą), flutikazono propionato koncentracija plazmoje reikšmingai padidėjo, tuo tarpu kai tikrasis kortizolio kiekis sumažėjo maždaug 86 % (90 % PI 82-89 %). Flutikazoną inhaliuojant, galima tikėtis didesnių pokyčių. Pacientams, kurie vartojo ritonavirą ir inhaliavo arba į nosį vartojo flutikazoną, pasireiškė sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos įtaka ritonaviro koncentracijai plazmoje nežinoma. Kiti kortikosteroidai: sąveika netirta. Šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti, kai vartojama kartu su sustiprintu PREZISTA, nes dėl to sumažėja kortizolio koncentracijos serume.	Kartu vartojant sustiprintą PREZISTA ir kortikosteroidus (visais vartojimo būdais), kurie yra metabolizuojami CYP3A, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio išsivystymo rizika, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą. Vartoti kartu su CYP3A-metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, nebent galima naudoti pacientui viršija riziką, tokiu atveju pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia sisteminis kortikosteroidų poveikis. Kitokių kortikosteroidų, kurie yra mažiau priklausomi nuo CYP3A metabolizmo, pvz., beklametazono, vartojimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama ilgą laiką.
Deksametazonas (sisteminio vartojimo)	Netirta. Deksametazonas gali mažinti darunaviro koncentracijas plazmoje. (dėl CYP3A sužadinimo)	Sisteminio būdu vartoti deksametoną kartu su sustiprinta PREZISTA, reikia atsargiai.
ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentanas	Netirta. Bozentaną vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, bozentano koncentracijos plazmoje gali padidėti. Tikėtina, kad bozentanas sumažins darunaviro ir (arba) jo farmakologinio stipriklio koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze, reikia stebėti, kaip pacientas toleruoja bozentaną. Nerekomenduojama skirti kartu PREZISTA, vartojamo kartu su kobicistatu, ir bozentano.
HEPATITO C VIRUSĄ (HCV) TIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI		
NS3-4A proteazės inhibitoriai		
Elbasviras / grazopreviras	Sustiprintas PREZISTA gali padidinti grazopreviro ekspoziciją. (CYP3A ir OATP1B slopinimas)	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su elbasviru / grazopreviru yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras / pibrentasviras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas PREZISTA gali padidinti glekapreviro ir pibrentasviro ekspoziciją (P-gp, BCRP ir (arba) OATP1B1/3 slopinimas)	Nerekomenduojama skirti sustiprinto PREZISTA kartu su glekapreviru / pibrentasviru.

VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Numatoma, kad jonažolė mažins darunaviro arba jo farmakologinių stipriklių koncentracijas plazmoje. (dėl CYP450 sužadinimo)	Sustiprintą PREZISTA negalima vartoti kartu su vaistažolių preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jau vartoja jonažolės preparatų, jonažolės preparatų vartojimą reikia nutraukti ir, jeigu įmanoma, iširti virusų koncentraciją. Nutraukus jonažolės preparatų vartojimą, darunaviro (taip pat ir ritonaviro) ekspozicija gali padidėti. Toks sužadinamasis poveikis gali išsilaikyti mažiausiai 2 savaites po gydymo jonažolės preparatais pabaigos.
HMG KO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Lovastatinas Simvastatinas	Netirta. Numatoma, kad vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, gali labai padidėti lovastatino ir simvastatino koncentracijos plazmoje. (dėl CYP3A slopinimo)	Dėl lovastatino ir simvastatino koncentracijų plazmoje padidėjimo gali pasireikšti miopatija, įskaitant rabdomiolizę. Taigi sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su lovastatinu ir simvastatinu kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).
Atorvastatinas 10 mg vieną kartą per parą	atorvastatino AUC ↑ 3-4 kartus atorvastatino C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 kartų atorvastatino C _{max} ↑ ≈ 2 kartus # darunaviras / ritonaviras atorvastatino AUC ↑ 290 % ^Ω atorvastatino C _{max} ↑ 319 % ^Ω atorvastatino C _{min} ND ^Ω ^Ω su 800/150 mg darunaviro / kobicistato	Jeigu norima gydyti atorvastatinu kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama iš pradžių skirti 10 mg atorvastatino dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į klinikinį atsaką, atorvastatino dozę galima laipsniškai didinti.
Pravastatinas 40 mg vienkartinė dozė	pravastatino AUC ↑ 81 % [¶] pravastatino C _{min} NN pravastatino C _{max} ↑ 63 % [¶] Nedidelės dalies tiriamųjų šis rodiklis padidėjo iki 5 kartų	Jeigu reikia gydyti pravastatinu kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą pravastatino dozę ir dozę palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint vaistinių preparatų saugumą.
Rozuvastatinas 10 mg vieną kartą per parą	rozuvastatino AUC ↑ 48 % rozuvastatino C _{max} ↑ 144 % remiantis literatūroje paskelbtais duomenimis su darunaviru / ritonaviru rozuvastatino AUC ↑ 93 % [§] rozuvastatino C _{max} ↑ 277 % [§] rozuvastatino C _{min} ND [§] [§] su 800/150 mg darunaviro / kobicistato	Jeigu reikia gydyti rozuvastatinu kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią galimą rozuvastatino dozę ir ją palaipsniui didinti, kol pasireikš reikiamas klinikinis poveikis, tuo pačiu metu stebint vaistinių preparatų saugumą.
KITI LIPIDUS MODIFIKUOJANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Lomitapidas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad kartu vartojamas sustiprintas PREZISTA padidins lomitapido ekspoziciją. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

H₂-RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Ranitidinas 150 mg du kartus per parą	# darunaviro AUC ↔ # darunaviro C _{min} ↔ # darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA galima vartoti kartu su H ₂ -receptorių antagonistais nekeičiant dozių.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimusas Takrolimusas Everolimuzas	Netirta. Kartu su sustiprintu PREZISTA, vartojamų šių imunosupresantų ekspozicijos padidės. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu, rekomenduojamas imunosupresinių vaistinių preparatų terapinis stebėjimas. Nerekomenduojama vartoti sustiprinto PREZISTA kartu su everolimuzu.
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Netirta. Salmeterolį vartojant kartu su sustiprintu darunaviru, salmeterolio koncentracijos plazmoje gali padidėti.	Salmeterolį vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA nerekomenduojama. Vartojant tokį derinį, gali padidėti salmeterolio kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, rizika.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI / PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIJAUS PREPARATŲ GYDYMAS		
Metadonas Individualios dozės nuo 55 mg iki 150 mg vieną kartą per parą	R(-) metadono AUC ↓ 16 % R(-) metadono C _{min} ↓ 15 % R(-) metadono C _{max} ↓ 24 % PREZISTA/kobicistatas, priešingai, gali padidinti metadono koncentracijas plazmoje (žr. kobicistato PCS).	Pradėjus vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, metadono dozės keisti nebūtina. Vis dėlto vartojant kartu ilgą laiką, gali prireikti keisti metadono dozę. Taigi rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti palaikomąjį gydymą.
Buprenorfinas/ naloksonas 8/2 mg–16/4 mg vieną kartą per parą	buprenorfino AUC ↓ 11 % buprenorfino C _{min} ↔ buprenorfino C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfino AUC ↑ 46 % norbuprenorfino C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfino C _{max} ↑ 36 % naloksono AUC ↔ naloksono C _{min} NN naloksono C _{max} ↔	Klinikinė norbuprenorfino farmakokinetinių rodmenų padidėjimo reikšmė nenustatyta. Buprenorfino, vartojamo kartu su sustiprintu PREZISTA, dozės keisti gali neprireikti, bet rekomenduojama atidžiai stebėti, ar neatsiranda opijaus preparatų toksinio poveikio požymių.
Fentanilis Oksikodonas Tramadolis	Reminatis teoriniais svarstymais, sustiprintas PREZISTA gali padidinti šių analgetikų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir (arba) CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, šiuos analgetikus vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA.

KONTRACEPTIKAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ESTROGENŲ		
Drospirenonas Etinilestradiolis (3 mg/0,02 mg kartą per parą) Etinilestradiolis Noretindronas 35 mikrogramai/ 1 mg vieną kartą per parą	drospirenono AUC ↑ 58 %^ε drospirenono C_{min} ND^ε drospirenono C_{max} ↑ 15 %^ε etinilestradiolio AUC ↓ 30 %^ε etinilestradiolio C_{min} ND^ε etinilestradiolio C_{max} ↓ 14 %^ε ^ε su darunaviru / kobicistatu etinilestradiolio AUC ↓ 44 %^β etinilestradiolio C_{min} ↓ 62 %^β etinilestradiolio C_{max} ↓ 32 %^β noretindrono AUC ↓ 14 %^β noretindrono C_{min} ↓ 30 %^β noretindrono C_{max} ↔^β ^β su darunaviru / ritonaviru	Kai PREZISTA vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra drospirenono, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas dėl galimos hiperkalemijos. Kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogenų, vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama naudoti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Reikia stebėti, ar pacientėms, kurioms taikoma pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais, neatsiranda klinikinių estrogenų stokos požymių.
OPIOIDŲ ANTAGONISTAS		
Naloksegolas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su naloksegolų yra kontraindikuotinas.
5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Vartojami erekcijos funkcijos sutrikimams gydyti Avanafilis Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis	Sąveikos tyrimo duomenimis[#], pavartojus vienkartinę 100 mg sildenafilio dozę arba vienkartinę 25 mg sildenafilio dozę kartu su PREZISTA ir maža ritonaviro doze, sisteminė sildenafilio ekspozicija buvo panaši.	Avanafilio ir sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Erekcijos sutrikimams gydyti skiriamus kitus FDE-5 inhibitorius vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, reikia atsargiai. Jeigu sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį reikia vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, rekomenduojama per 48 valandas suvartoti ne didesnę kaip 25 mg vienkartinę sildenafilio dozę, per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 2,5 mg vienkartinę vardenafilio dozę arba per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 10 mg vienkartinę tadalafilio dozę.
Vartojami plautinei arterinei hipertenzijai gydyti Sildenafilis Tadalafilis	Netirta. Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą sildenafilį arba tadalafilį vartojant kartu su sustiprintu PREZISTA, sildenafilio arba tadalafilio koncentracijos plazmoje gali padidėti. (CYP3A slopinimas)	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, kurią galima vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA, nenustatyta. Vartojant šiuos preparatus kartu, padidėja su sildenafilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo tikimybė (įskaitant regėjimo sutrikimus, hipotenziją, erekcijos pailgėjimą ir apalpinimą). Todėl sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamu sildenafiliu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių). Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą tadalafilį vartoti kartu su sustiprintu PREZISTA nerekomenduojama.

PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas 20 mg vieną kartą per parą	#darunaviro AUC ↔ #darunaviro C _{min} ↔ #darunaviro C _{max} ↔	Sustiprintą PREZISTA galima vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nekeičiant dozės.
RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Buspironas Klorazepatas Diazepamas Estazolamas Flurazepamas Midazolamas (vartojamas parenteriniu būdu) Zolpidemas	Netirta. Raminamieji/migdomieji vaistiniai preparatai yra ekstensyviai metabolizuojami CYP3A. Vartojimas kartu su sustiprintu PREZISTA gali žymiai padidinti šių vaistinių preparatų koncentracijas. Jei parenteriniu būdu vartojamas midazolamas skiriamas kartu su sustiprintu PREZISTA, tai gali žymiai padidinti šio benzodiazepino koncentraciją plazmoje. Duomenys, kartu vartojant parenteriniu būdu vartojamą midazolamą kartu su kitais proteazių inhibitoriais, rodo galimą 3-4 kartų midazolamo koncentracijos plazmoje padidėjimą.	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kai sustiprintas PREZISTA skiriamas kartu su šiais raminamaisiais /migdomaisiais vaistiniais preparatais ir reikia apsvarstyti mažiausią raminamųjų/migdomųjų vaistinių preparatų dozę. Jei parenteriniu būdu vartojamas midazolamas skiriamas kartu su sustiprintu PREZISTA, tai reikia atlikti intensyvios terapijos ar panašiam skyriuje, kur galimas intensyvus klinikinis stebėjimas ir atitinkamos gydymosi priemonės kvėpavimo slopinimo ir (arba) ilgos sedacijos atveju. Midazolamo dozės koregavimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama daugiau nei viena midazolamo dozė. Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su triazolamu arba geriamuoju midazolamu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių)
Midazolamas (geriamasis) Triazolamas		
PRIEŠLAIKINĖS EJAKULIACIJOS GYDYMAS		
Dapoksetinas	Netirta.	Sustiprinto PREZISTA vartojimas kartu su dapoksetinu yra kontraindikuotinas.
UROLOGINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Fezoterodinas Solifenacinas	Netirta.	Vartoti atsargiai. Stebėti, ar nepasireiškia fezoterodino ar solifenacino nepageidaujamos reakcijos, gali reikėti sumažinti fezoterodino ar solifenacino dozę.

Tyrimai atlikti su mažesne nei rekomenduojama darunaviro doze arba su kitokiu dozavimo režimu (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas“).

† PREZISTA, vartojamo kartu su 100 mg ritonaviro ir bet kuriais kitokiais PI (pvz.: (fos)amprenaviru ir tipranaviru) veiksmingumo ir saugumo tyrimų su ŽIV pacientais neatlikta. Atsižvelgiant į šiuolaikines gydymo rekomendacijas, gydyti dviem proteazės inhibitoriais paprastai nerekomenduojama.

‡ Tyrimai atlikti su tenofoviro dizoproksilio fumarato 300 mg kartą per parą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kaip įprasta, kai sprendžiama dėl antiretrovirusinių vaistų skyrimo nėščių moterų ŽIV infekcijos gydymui, tuo pačiu mažinant vertikalios ŽIV infekcijos perdavimo naujagimiui riziką, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir klinikinę patirtį, gydant nėščias moteris.

Reikiamų ir tinkamai kontroliuojamų darunaviro įtakos nėštumo baigtims tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze nėštumo metu vartoti galima tik tuo atveju, jeigu laukiamas naudingas poveikis pateisina galimą riziką.

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių), kuri gali būti susijusi su padidėjusia gydymo nesėkme ir padidėjusia ŽIV perdavimo vaisiui rizika. Todėl gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu negalima pradėti nėštumo metu ir moterims, kurios gydymo PREZISTA / kobicistato deriniu metu pastoja, gydymą reikia keisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar darunaviras išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad darunaviras išsiskiria į gyvūnų pieną ir, vartojant dideles dozes (1 000 mg/kg kūno svorio per parą), sukelia toksiinį poveikį palikuonims.

Siekiant išvengti galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, PREZISTA gydomoms moterims reikia nurodyti, kad nežindytų kūdikių.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti.

Vaisingumas

Duomenų apie darunaviro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Darunaviras neveikia žiurkių poravimosi ir vislumo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

PREZISTA derinys su kobicistatu arba ritonaviru gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems pagal gydymo planus, į kurių sudėtį įėjo PREZISTA kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, pasireiškė svaigulys, todėl į tai reikia atsižvelgti sprendžiant, ar pacientas gali vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio vystymo programos (n=2 613 anksčiau gydyti tiriamieji, kuriems buvo pradėtas gydymas 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro doze du kartus per parą) metu 51,3 % tiriamųjų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Bendra vidutinė tiriamųjų gydymo trukmė buvo 95,3 savaitės. Klinikinių tyrimų metu ir spontaniniuose pranešimuose dažniausiai nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas, išbėrimas, galvos skausmas ir vėmimas. Dažniausios sunkios reakcijos yra ūminis inkstų nepakankamumas, miokardo infarktas, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, trombocitopenija, osteonekrozė, viduriavimas, hepatitas ir karščiavimas.

Tyrimo 96-os savaitės analizėje 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozės vieną kartą per parą anksčiau negydytiems tiriamiesiems saugumo duomenys buvo panašūs į 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozės du kartus per parą anksčiau gydytiems tiriamiesiems, išskyrus pykinimą, kuris dažniau pasitaikė anksčiau negydytiems tiriamiesiems. Skirtumas buvo dėl nestipraus pykinimo. Tyrimo 192-os savaitės anksčiau negydytų tiriamųjų, kurių vidutinė gydymo 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro doze vieną kartą per parą trukmė buvo 162,5 savaitės, analizėje naujų saugumo duomenų nebuvo nustatyta.

III fazės klinikinio tyrimo GS-US-216-130 su darunaviru/kobicistatu (n=313 anksčiau negydyti ir gydymą gavę tiriamieji) metu, 66,5 % pacientų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Vidutinė gydymo trukmė buvo 58,4 savaitės. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (28 %), pykinimas (23 %) ir bėrimas (16 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos yra cukrinis diabetas, padidėjęs jautrumas vaistui, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, bėrimas ir vėmimas.

Informacijos apie kobicistatą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $\leq 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos vartojant darunavirą/ritonavirą, klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką

MedDRA organų sistemų klasė Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Nedažni	paprastoji pūslelinė
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
Reti	eozinofilų kiekio padidėjimas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>	
Nedažni	hipotirozė, skydliaukę stimuliuojančio hormono padaugėjimas kraujyje
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažni	cukrinis diabetas, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, hiperlipidemija
Nedažni	podagra, anoreksija, apetito sumažėjimas, kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas, hiperglikemija, atsparumas insulinui, didelio tankio lipoproteinų sumažėjimas, apetito padidėjimas, polidipsija, laktato dehidrogenazės aktyvumo padidėjimas kraujyje
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni	nemiga
Nedažni	depresija, orientacijos sutrikimas, nerimas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, košmarai, lytinio potraukio susilpnėjimas
Reti	sumišimo būklė, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	galvos skausmas, periferinė neuropatija, svaigulys
Nedažni	letargija, parestезija, hipestезija, skonio pojūčio išnykimas, dėmesio sutrikimas, atminties sutrikimas, somnolencija

Reti	apalpinimas, traukuliai, skonio pojūčio sutrikimas, miego fazių ritmo sutrikimas
<i>Akių sutrikimai</i>	
Nedažni	junginės hiperemija, akių sausumas
Reti	regos sutrikimas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	
Nedažni	galvos sukimasis
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Nedažni	miokardo infarktas, krūtinės angina, QT intervalo elektrokardiogramoje pailgėjimas, tachikardija
Reti	ūminis miokardo infarktas, sinusinė bradikartija, palpitacija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Nedažni	hipertenzija, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Nedažni	dusulys, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas
Reti	išskyros iš nosies
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	viduriavimas
Dažni	vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, amilazės padaugėjimas kraujyje, dispepsija, pilvo įtempimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte
Nedažni	pankreatitas, gastritas, gastroezofaginio reflukso liga, aftinis stomatitas, žiaukčiojimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, lipazės suaktyvėjimas, raugėjimas, burnos dizestezija
Reti	stomatitas, vėmimas krauju, lūpos uždegimas, lūpų sausumas, liežuvio apnašos
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažni	alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas
Nedažni	hepatitas, citolizinis hepatitas, kepenų steatozė, hepatomegalija, transaminazių aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, bilirubino padaugėjimas kraujyje, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažni	išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį ir niežtintįjį išbėrimą), niežulys

Nedažni	angioneurozinė edema, generalizuotas išbėrimas, alerginis dermatitas, dilgėlinė, egzema, eritema, hiperhidrozė, naktinis prakaitavimas, alopecija, spuogai, odos sausumas, nagų pigmentacija
Reti	DRESS, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema, dermatitas, seborėjinis dermatitas, odos pažeidimai, nenormalus odos sausumas
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Nedažni	mialgija, osteonekrozė, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, artralgija, galūnės skausmas, osteoporozė, kreatino fosfokinazės padaugėjimas kraujyje
Reti	skeleto raumenų sąstingis, artritas, sąnarių sąstingis
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažni	ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų akmenligė, kreatinino padaugėjimas kraujyje, proteinurija, bilirubinurija, dizurija, šlapinimasis naktį, dažnas šlapinimasis
Reti	kreatinino klirensas per inkstus sumažėjimas
Reti	kristalinė nefropatija [§]
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažni	erekcijos sutrikimas, ginekomastija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	astenija, nuovargis
Nedažni	karščiavimas, krūtinės skausmas, periferinė edema, negalavimas, karščio pojūtis, dirglumas, skausmas
Reti	šaltkrėtis, nenormalūs jautimai, odos ir gleivinių sausumas

[§] Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinio preparato poregistraciniu laikotarpiu. Remiantis preparato charakteristikų santraukos gairėmis (2-oji peržiūra, 2009 m. rugsėjo mėn.), šios nepageidaujamos reakcijos dažnis po vaistinio preparato registracijos buvo nustatytas, taikant „3-ąją taisyklę“.

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos vartojant darunavirą/kobicistatą, nustatytos suaugusiems pacientams

Organų sistemų klasė Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
Nedažni	imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažni	anoreksija, cukrinis diabetas, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni	nenormalūs sapnai
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	viduriavimas, pykinimas
Dažni	vėmimas, pilvo skausmas, pilvo įtempimas, dispepsija, dujų susikaupimas virškinimo trakte, kasos fermentų suaktyvėjimas
Nedažni	ūminis pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažni	kepenų fermentų suaktyvėjimas
Nedažni	hepatitas*, citolizinis hepatitas*
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni	išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį ir niežtintįjį išbėrimą, generalizuotas bėrimas ir alerginis dermatitas)
Dažni	angioneurozinė edema, niežulys, dilgėlinė
Reti	reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais*, Stivenso-Džonsono sindromas*
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė*, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažni	mialgija
Nedažni	osteonekrozė*
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Reti	kristalinė nefropatija*§
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažni	ginekomastija*
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	nuovargis
Nedažni	astenija
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje

* Apie šias nepageidaujamąs reakcijas nebuvo pranešta klinikinių tyrimų su darunaviru/kobicistatu metu, tačiau stebėtos gydymo darunaviru/ritonaviru metu, todėl taip pat tikėtinos vartojant darunavirą/kobicistatą.

§ Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinio preparato poregistraciniu laikotarpiu. Remiantis preparato charakteristikų santraukos gairėmis (2-oji peržiūra, 2009 m. rugsėjo mėn.), šios nepageidaujamos reakcijos dažnis po vaistinio preparato registracijos buvo nustatytas, taikant „3-ąją taisyklę“.

Nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, išbėrimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites ir išnyko toliau dozuoiant vaistinį preparatą.

Pasireiškus sunkiai odos reakcijai, žr. 4.4 skyrių. Vienos grupės tyrime, kurio metu buvo tirtas darunaviro 800 mg vieną kartą per parą kartu su kobicistato 150 mg vieną kartą per parą ir kitais antiretrovirusiniais preparatais poveikis, 2,2 % pacientų nutraukė gydymą dėl bėrimo.

Klinikinių raltegraviro tyrimų su gydymą gavusiais pacientais programos metu buvo pastebėta, kad išbėrimas, nepriklausomai nuo jo priežasties, dažniau pasitaikydavo taikant gydymo planus su PREZISTA/ritonaviru ir raltegraviru, palyginus su gydymo planais su PREZISTA/ritonaviru be raltegraviro, ar su raltegraviru be PREZISTA/ritonaviro. Išbėrimo, kurį tyrėjai susiejo su vaistų vartojimu, dažnis buvo panašus. Pagal ekspoziciją koreguotas išbėrimo dažnis (dėl visų priežasčių) 100 pacientų-metų buvo atitinkamai 10,9, 4,2 ir 3,8, o su vaistų vartojimu susijusio išbėrimo dažnis 100 pacientų - metų buvo atitinkamai 2,4, 1,1 ir 2,3. Klinikinių tyrimų metu stebėtas išbėrimas buvo nuo nesunkaus iki vidutinio sunkumo ir dėl jo nereikėjo nutraukti gydymo (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto raumenų sutrikimai

Gauta pranešimų apie gydymo proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su NATI, ryšį su padidėjusiu kreatinkinazės (CPK) aktyvumu, mialgija, miozitu ir (retai) rbdomiolize.

Gauta pranešimų apie osteonekrozę, ypač pacientams, kurie turėjo bendrai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo toli pažengusia ŽIV liga arba jiems buvo taikytas ilgalaikis sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems asmenims, kuriems pradedant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG) yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomę ar liekamąją oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams

Hemofilija sergantiems ir antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams buvo pastebėti padidėjusio spontaninio kraujavimo atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

PREZISTA, vartojamo kartu su ritonaviru, saugumo įvertinimas vaikų populiacijos pacientams remiasi trijų II fazės klinikinių tyrimų 48 savaitės saugumo duomenų analize. Buvo vertintos šios pacientų grupės;

- 80 ŽIV-1 ARG negydytų užsikrėtusių 6-17 metų ir ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kurie gydymui gavo PREZISTA tabletes su maža ritonaviro doze du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.
- Buvo įvertinti 21 ARG gydyti ŽIV-1 infekuoti vaikai ir paaugliai nuo 3 iki < 6 metų ir sveriantys nuo 10 kg iki < 20 kg (16 dalyvių svoris buvo nuo 15 kg iki < 20 kg), kurie gydymui gavo PREZISTA geriamąją suspensiją su maža ritonaviro doze du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.
- Buvo įvertinti 12 ARG negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių 12-17 metų ir ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių, kurie gydymui gavo PREZISTA tabletes su maža ritonaviro doze vieną kartą per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. (žr. 5.1 skyrių).

Iš viso, saugumo pobūdis šiems vaikams ir paaugliams buvo panašus į suaugusiųjų populiacijos. PREZISTA, vartojamo kartu su kobicistatu, saugumo įvertinimas vaikų populiacijos pacientams buvo atliktas su 12 metų ir jaunesniais kaip 18 metų paaugliais, sveriančiais ne mažiau kaip 40 kg (kuriems buvo taikytas gydymas, pasireiškė virusologinis slopinimas, N=7), klinikinio tyrimo GS-US-216-0128 metu. Šio su paaugliais tiriamaisiais atlikto tyrimo saugumo analizės nenustatė

naujų saugumo duomenų, lyginant su žinomu darunaviro ir kobicistato saugumo pobūdžiu suaugusiems tiriamiesiems.

Kitų specialių grupių pacientai

Ligoniai, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) hepatito C virusinė infekcija

Tarp 1 968 jau gydytų pacientų, kurie 600 mg PREZISTA vartojo kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, buvo 236 pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) hepatito C virusine infekcija. Abiejomis infekcijomis užsikrėtusiems pacientams kepenų transaminazių suaktyvėjimo pradinio tyrimo metu ir gydymo metu tikimybė buvo didesnė, palyginti su tais, kurie nesirgo lėtiniu virusiniu hepatitu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie PREZISTA, vartojamo kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, ūminį perdozavimą žmonėms yra mažai. Sveikiems savanoriams vartojant vienkartinę iki 3 200 mg darunaviro geriamojo tirpalo ir iki 1 600 mg darunaviro tablečių kartu su ritonaviru dozes, nepageidaujamo poveikio simptomų nepastebėta.

PREZISTA specifinio priešnuodžio nėra. PREZISTA perdozavimo gydymas – tai bendros palaikomosios priemonės, įskaitant ligonio gyvybinių rodiklių ir klinikinės būklės stebėjimą. Kadangi labai daug darunaviro būna susijungusio su baltymais, vargu, ar dializė būtų naudinga didesniai veikliosios medžiagos kiekiui pašalinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AE10.

Veikimo mechanizmas

Darunaviras yra ŽIV-1 proteazės dimerizacijos ir katalitinio aktyvumo inhibitorius (K_D yra $4,5 \times 10^{-12}$ mol). Jis selektyviai slopina ŽIV koduotą Gag-Pol poliproteinų skilimą virusu apkrėstose ląstelėse, tuo būdu trukdydamas susidaryti subrendusioms užkrečiamoms viruso dalelėms.

Antivirusinis aktyvumas in vitro

Darunaviras veikia laboratorines ir klinικές ŽIV-1 bei laboratorines ŽIV-2 padermes ūmiai infekuotose T ląstelėse, žmogaus periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse ir žmogaus monocituose ar makrofaguose; jo vidutinės EC_{50} reikšmės svyruoja nuo 1,2 iki 8,5 nmol (0,7 iki 5,0 ng/ml). Darunaviras *in vitro* veikia daugelį pirmą kartą išskirtų ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, E, F, G) ir O grupės padermių – jo EC_{50} reikšmės svyruoja nuo < 0,1 iki 4,3 nmol.

Šios EC_{50} reikšmės gerokai mažesnės už 50 % toksinę koncentraciją ląstelėms, kuri svyruoja nuo 87 μ mol iki > 100 μ mol.

Atsparumas

In vitro darunavirui atsparių virusų selekcija iš įprastinių ŽIV-1 vyko ilgai (> 3 metai). Selekciniai virusai negalėjo augti, kai darunaviro koncentracija buvo didesnė kaip 400 nmol. Šiomis sąlygomis selekcionuoti virusai, kurių jautrumas darunavirui buvo sumažėjęs (23-50 kartų), proteazės gene turėjo

nuo 2 iki 4 pakeistų aminorūgščių. Sumažėjęs atsiradusių virusų jautrumas darunavirui atrankos eksperimento metu negali būti paaiškinamas šių proteazės mutacijų atsiradimu.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems taikytas gydymas ARG (*TITAN* tyrimas ir jungtinė *POWER* 1, 2 ir 3 bei *DUET* 1 ir 2 tyrimų duomenų analizė), duomenys parodė, kad virusologinis atsakas į PREZISTA, vartojamą kartu su maža ritonaviro doze, susilpnėjo, jeigu prieš pradedant gydymą buvo 3 ar daugiau ASM darunavirui (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L arba M, T74P, L76V, I84V ir L89V) arba šios mutacijos atsirado gydymo metu.

Darunaviro EC₅₀ pradinio pokyčio didėjimas (FC) buvo susijęs su virusologinio atsako mažėjimu. Buvo nustatytos apatinė 10 ir viršutinė 40 klinikinės šio rodmens ribos. Buvo vertinama, kad izoliatai, kurių pradinis FC ≤ 10, yra jautrūs, izoliatų, kurių FC yra nuo 10 iki 40, jautrumas yra sumažėjęs, o izoliatai, kurių FC > 40, yra atsparūs (žr. klinikinių tyrimų duomenis).

Iš pacientų, vartojančių 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą, kuriems pasireiškė atkrytis dėl virusologinio atsako nepakankamumo, organizmo išskirti virusai, kurie prieš pradedant gydymą buvo jautrūs tipranavirui, didžiojoje daugumoje atvejų išliko jautrūs tipranavirui ir po gydymo.

Rečiausiai atsparumą įgavusių ŽIV virusų randama ARG dar negavusiems pacientams, kurie pirmą kartą gydomi darunaviru kartu su kitoku ARG.

Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų atsiradimas ir jautrumo PI išnykimas virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS*, *ODIN* ir *TITAN* tyrimų vertinamosios baigties metu.

	<i>ARTEMIS</i> 192 savaitė	<i>ODIN</i> 48 savaitė		<i>TITAN</i> 48 savaitė
	800/100 mg PREZISTA/rito naviro vieną kartą per parą n=343	800/100 mg PREZISTA/ritonavi ro vieną kartą per parą n=294	600/100 mg PREZISTA/ritona viro du kartus per parą n=296	600/100 mg PREZISTA/ritonavi ro du kartus per parą n=298
Bendras virusologinio atsako nepakankamumo atvejų skaičius ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė atkrytis	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Tiriamieji, kuriems niekada nepasireiškė infekcijos slopinimas	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties genotipai, kuriems atsirado mutacijos ^b , n/N				
Pirminės (pagrindinės) PI mutacijos	0/43	1/60	0/42	6/28
PI ASM	4/43	7/60	4/42	10/28
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas, ir suporuoti pradinis/vertinamosios baigties fenotipai, rodantys jautrumo PI išnykimą vertinamosios baigties metu, palyginti su pradiniu, n/N				
PI				
Darunaviras	0/39	1/58	0/41	3/26
Amprenaviras	0/39	1/58	0/40	0/22
Atazanaviras	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinaviras	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinaviras	0/39	1/58	0/40	0/23
Sakvinaviras	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranaviras	0/39	0/58	0/41	1/25

^a *TLOVR* su ne virusologinio atsako nepakankamumo cenzūravimu algoritmas, atsižvelgiant į ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, išskyrus *TITAN* (ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml).

^b IAS-JAV sąrašas.

Mažas atsparių ŽIV-1 virusų išsivystymo rodmuo stebėtas tarp pacientų, kuriems ARG netaikytas ir kurie buvo gydyti darunaviru/kobicistatu vieną kartą per parą, derinant su kitu ARG, pirmą kartą ir tarp pacientų, kuriems ARG buvo taikytas ir kuriems nebuvo darunavirui atsparių mutacijų, gydomų darunaviru ir kobicistatu derinant su kitu ARG. Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų išsivystymas ir atsparumo PI praradimas GS-US-216-130 tyrimo virusologinio atsako nepakankamumo vertinamoje baigtyje.

	GS-US-216-130 48 savaitė	
	Kuriems gydymas netaikytas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą n=295	Kuriems gydymas taikytas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą n=18
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas ^a , ir genotipų duomenys, kuriems vertinamosios baigties metu atsirado mutacijos ^b , n/N		
Pirminės (pagrindinės)	0/8	1/7
PI mutacijos		
PI ASM	2/8	1/7
Tiriamieji, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas ^a , ir fenotipų duomenys, rodantys jautrumo PI išnykimą vertinamosios baigties metu ^c , n/N		
ŽIV PI		
darunaviras	0/8	0/7
amprenaviras	0/8	0/7
atazanaviras	0/8	0/7
indinaviras	0/8	0/7
lopinaviras	0/8	0/7
sakvinaviras	0/8	0/7
tipranaviras	0/8	0/7

^a Virusologinio atsako nepakankamumas apibrėžtas kaip: nenuslopintas patvirtintas ŽIV-1 RNR < 1 log₁₀ sumažėjimas nuo pradinio ir ≥ 50 kopijų/ml 8 savaitę; virusų kiekio padidėjimas: ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ir po to patvirtintas ŽIV-1 RNR padidėjimas iki ≥ 400 kopijų/ml ar patvirtintas > 1 log₁₀ ŽIV-1 RNR padidėjimas nuo žemiausio lygio, gydymo nutraukimai, esant ŽIV-1 RNR ≥ 400 kopijų/ml paskutinio vizito metu.

^b IAS-JAV sąrašas.

^c GS-US-216-130 tyrime pradinis fenotipas nebuvo prieinamas.

Kryžminis atsparumas

Iš 3 309 klinikinių padermių, atsparių amprenavirui, atazanavirui, indinavirui, lopinavirui, nelfinavirui, ritonavirui, sakvinavirui ir (arba) tipranavirui, 90 % padermių FC darunavirui buvo mažesnis kaip 10 kartų; tai rodo, kad daugumai PI atsparūs virusai lieka jautrūs darunavirui.

Virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *ARTEMIS* tyrimo metu kryžminio atsparumo kitiems PI nepastebėta. GS-US-216-130 tyrime virusologinio atsako nepakankamumo atvejais nebuvo stebėta kryžminio atsparumo kitiems ŽIV PI.

Klinikinių tyrimų duomenys

Kobicistato darunavirui farmakokinetiką sustiprinantis poveikis buvo vertinamas I fazės tyrimo su sveikais tiriamaisiais, kuriems buvo skiriama 800 mg darunavirui kartu su 150 mg kobicistato arba su 100 mg ritonavirui vieną kartą per parą, metu. Nusistovėjus koncentracijai darunavirui, sustiprinto kobicistato, farmakokinetiniai parametrai buvo panašūs į darunavirui, sustiprinto ritonavirui, parametrus. Informacijos apie kobicistatą žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Suaugę pacientai

Darunaviro 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems ARG netaikytas ir kuriems buvo taikytas ARG

GS-US-216-130 yra vienos grupės atviras III fazės tyrimas, skirtas įvertinti darunaviro su kobicistatu farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą, skiriant juos 313 ŽIV užsikrėtusių suaugusių pacientų (295 negavusiems gydymo ir 18 anksčiau gydytų). Pacientai vartojo 800 mg darunaviro vieną kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato kartą per parą ir tyrėjo parinktu foniniu gydymo planu 2 aktyviais NATI.

ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kurie buvo tinkami šiam tyrimui, atrankos metu turėjo genotipą, neatsparų darunavirui (DRV-ASM) ir plazmoje ŽIV-1 RNR buvo $\geq 1\ 000$ kopijų/ml. Toliau esančioje lentelėje parodyti GS-US-216-130 tyrimo 48-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys:

	GS-US-216-0130		
Baigtys 48-tą savaitę	Kuriems gydymas netaikytas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n=295	Kuriems gydymas taikytas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n=18	Visi tiriamieji, vartoję darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n=313
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
ŽIV-1 RNR log vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu (log ₁₀ kopijų/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	+ 174	+ 102	+ 170

^a Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Paskutiniojo stebėjimo perkeltas į ateitį vertinimas.

PREZISTA 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, veiksmingumas gydant pacientus, kuriems ARG netaikytas

800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą veiksmingumas įrodytas atsitiktinių imčių kontroliuojamojo atviro III fazės ARTEMIS tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kuriems antiretrovirusinis gydymas netaikytas, 192 savaitės duomenų, gautų palyginant gydymą 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą su gydymu 800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą (vartojant pagal dviejų kartų per parą arba vieno karto per parą gydymo planą) analize. Abiejų grupių pacientai pagal pastovų pagrindinį gydymo planą vartojo po 300 mg tenofoviro disoproksilio fumarato vieną kartą per parą ir 200 mg emtricitabino vieną kartą per parą.

Toliau esančioje lentelėje parodyti ARTEMIS tyrimo 48-tos savaitės ir 96-tos savaitės duomenų analizės veiksmingumo duomenys.

ARTEMIS						
	48-ta savaitė ^a			96-ta savaitė ^b		
Vertinamosios baigtys	800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą n=343	800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą n=346	Gydymo skirtumas (skirtumo PI 95 % PI)	800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą n=343	800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą n=346	Gydymo skirtumas (skirtumo PI 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^c Visiems pacientams	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Pradinis ŽIV-RNR < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d

Pradinis ŽIV-RNR ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
CD4+ ląstelių kiekio medianos pokyti, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Remiasi 48-tos savaitės analizės duomenimis.

^b Remiasi 96-tos savaitės analizės duomenimis.

^c Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^d Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^e Nebaigtas tyrimas įrašytas kaip gydymo nepakankamumas: pacientai, kurie pasitraukė iš tyrimo jo nebaigę, įrašyti kaip pacientai, kurių organizme pokytis lygus 0.

Abiejose grupėse (numatytų gydyti pacientų ir populiacijos pagal protokolą) 48-tos savaitės analizės metu nustatytas neprastesnis virusologinis atsakas į gydymą PREZISTA/ritonaviru, kuris apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml (pasirinkta neprastesnio atsako riba 12 %), dalimi procentais. Šiuos duomenis patvirtino ARTEMIS tyrimo 96-tos savaitės duomenų analizė. Šie rezultatai buvo išlaikyti iki 192 gydymo savaitių ARTEMIS tyrime.

PREZISTA 800 mg vieną kartą per parą, vartojamo kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems taikytas ARG

ODIN yra III fazės atsitiktinių imčių atviras klinikinis tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau taikytas ARG, kuriems planiniai genotipinio atsparumo tyrimai nerodė ASM darunavirui (t. y. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ir patikros metu ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 1 000 kopijų/ml, gydymas 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą buvo palygintas su gydymu 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą. Veiksmingumo analizė yra pagrįsta 48 savaitių gydymo duomenimis (žr. toliau esančią lentelę). Abiejose grupėse buvo taikytas optimizuotas pagrindinis gydymo planas (OPP) ≥ 2 NATI.

ODIN			
Baigtys	800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą + OPP N=294	600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą + OPP n=296	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Kurių pradinis ŽIV-1 RNR (kopijų /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)
Kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis (x 10 ⁶ /l) ≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Kurių ŽIV-1 B tipo	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
AE tipo	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
C tipo	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Kitas ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, palyginti	108	112	-5 ^d (-25; 16)

su pradiniu (x 10 ⁶ /l) ^c			
--	--	--	--

^a Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

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

^d Vidurkio skirtumas.

^e Paskutiniojo stebėjimo perkelti į ateitį vertinimas.

Virusologinis atsakas 48-tą savaitę, apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml, procentine dalimi vartojant 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą buvo neprastesnis (pagal prieš tyrimą numatytą 12 % neprastesnio atsako ribą), palyginti su 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro du kartus per parą numatytą gydyti ir OP grupėse.

Pacientams, kuriems buvo taikytas ARG, gydymas 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro vieną kartą per parą neturi būti taikomas, jeigu buvo nustatyta viena arba daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra ≥ 100 000 kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių x 10⁶/l (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Duomenys apie pacientus, infekuotus kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijos pacientai, kuriems ARG netaikytas (nuo 12 iki < 18 metų, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų)

DIONE yra atviras II fazės PREZISTA, vartojamo kartu su maža ritonaviro doze, farmakokinetikos, saugumo, toleravimo ir veiksmingumo įvertinimo tyrimas, kuriame dalyvavo 12 ŽIV-1 užsikrėtusių nuo 12 iki < 18 metų pacientų, sveriančių ne mažiau kaip 40 kg. Šie pacientai buvo gydyti 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro deriniu vieną kartą per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Buvo vertinama, kad pasireiškė virusologinis atsakas, jeigu ŽIV-1 RNR kopijų plazmoje sumažėjo bent 1,0 log₁₀, palyginti su kiekiu prieš pradedant tyrimą.

DIONE	
Baigtys 48-tą savaitę	PREZISTA/ritonaviras n=12
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ procentinis pakitimas, palyginti su pradiniu ^b	14
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ virusinio krūvio sumažėjimas kraujo plazmoje palyginti su pradiniu	100%

^a Vertinimai pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Nebaigimas reiškia nesėkmę: pacientai, nutraukę gydymą pirma laiko, priskiriami pokyčiui 0.

Atvirame, II/III fazės tyrime GS-US-216-0128 buvo įvertinti 800 mg darunaviro ir 150 mg kobicistato (vartojamo kaip atskira tabletė) bei mažiausiai 2 NATI veiksmingumas, saugumas ir farmakokinetika 7 ŽIV-1 infekcija sergantiems, anksčiau gydytiems sveriantiems mažiausiai 40 kg paaugliams, kuriems pasireiškė virusologinis slopinimas. Pacientams buvo skirtas pastovus gydymas antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (mažiausiai 3 mėnesius), kurį sudarė darunaviras, vartojamas su ritonaviru, derinyje su 2 NATI. Jie perėjo nuo gydymo ritonaviru prie gydymo 150 mg kobicistato doze vieną kartą per parą ir tęsė gydymą darunaviru (N=7) bei 2 NATI.

Virusologinės baigtys paaugliams, kuriems buvo taikytas ARG ir kuriems 48-ąją savaitę pasireiškė virusologinis slopinimas	
GS-US-216-0128	
Baigtys 48-ąją savaitę	Darunaviras / kobicistatas + mažiausiai 2 NATI (N=7)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml pagal FDA momentinio vaizdo metodą	85,7 % (6)
CD4+ procentinis vidutinis pakitimas, palyginti su pradiniu ^a	-6,1 %
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^a	-342 ląstelių/mm ³

^a Trūkstami duomenys neįrašomi (stebėjimo duomenys).

Daugiau klinikinių tyrimų su suaugusiais ir pediatrijiniais pacientais, kuriems taikytas ARG, duomenų žr. PREZISTA 75 mg, 150 mg arba 600 mg tablečių ir 100 mg/ml geriamosios suspensijos preparato charakteristikų santraukose.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Darunaviro/ritonaviro (600/100 mg du kartus per parą arba 800/100 mg vieną kartą per parą) derinio vartojimas kartu su pagrindiniu gydymo planu buvo įvertintas klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo 36 nėščios moterys (po 18 kiekvienoje grupėje) antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais ir pogimdyminiu laikotarpiu. Virusų slopinimo atsakas išsilaikė per visą tiriamąjį laikotarpį abiejose grupėse. Trisdešimt vienos (31) tiriamosios, kurioms gimdymo metu buvo tęsiamas antiretrovirusinis gydymas, kūdikiams nebuvo nustatyta kūdikių užsikrėtimo infekcijos nuo motinos atvejų. Naujų kliniškai reikšmingų saugumo duomenų, palyginti su jau žinomais darunaviro/ritonaviro vartojimo saugumo ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems duomenimis, negauta (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Darunaviro, vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru, farmakokinetinės savybės įvertintos, tiriant sveikus suaugusius savanorius ir ŽIV-1 infekuotus asmenis. Darunaviro ekspozicija ŽIV-1 infekuotų ligonių organizme buvo didesnė negu sveikų asmenų. Darunaviro ekspozicijos padidėjimą ŽIV-1 apkrėstų ligonių organizme, palyginti su sveikų asmenų, galima paaiškinti didesne alfa-1 rūgščiojo glikoproteino (ARG) koncentracija ŽIV-1 apkrėstų asmenų plazmoje, dėl to daugiau darunaviro jungiasi su plazmos ARG, taigi susidaro didesnė vaistinio preparato koncentracija plazmoje.

Darunavirą daugiausia metabolizuoja CYP3A. Kobicistatas arba ritonaviras slopina CYP3A, tuo labai didindami darunaviro koncentraciją plazmoje.

Informacijos apie kobicistato farmakokinetines savybes žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Absorbcija

Išgertas darunaviras greitai absorbuojamas. Didžiausia darunaviro koncentracija plazmoje, kartu vartojant nedidelę ritonaviro dozę, paprastai susidaro po 2,5–4,0 valandų.

Išgertos vienkartinės vieno darunaviro 600 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 37 %, o geriamos kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą padidėja apytikriai iki 82 %. Bendras stiprinamasis farmakokinetinis ritonaviro poveikis, kai viena 600 mg darunaviro dozė geriama su ritonaviru po 100 mg du kartus per parą, yra maždaug 14 kartų padidėjusi sisteminė darunaviro ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant darunavirą nevalgius kartu su kobicistatu arba maža ritonaviro doze, reliatyvus jo biologinis prieinamumas yra mažesnis negu vartojant pavalgį. Taigi PREZISTA tabletes reikia vartoti kartu su kobicistatu arba ritonaviru valgant. Maisto rūšis darunaviro ekspozicijos neveikia.

Pasiskirstymas

Apie 95 % darunaviro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausia su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu.

Suleidus į veną vieno darunaviro pasiskirstymo tūris buvo $88,1 \pm 59,0$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis), ir padidėjo iki $131 \pm 49,9$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) kartu pavartojus 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą.

Biotransformacija

In vitro eksperimentai su žmogaus kepenų mikrosomomis (ŽKM) rodo, kad daugiausia vyksta darunaviro oksidacinis metabolizmas. Darunavirą žymiu mastu metabolizuoja kepenų CYP sistema, beveik išimtinai izofermentas CYP3A4. ^{14}C -darunaviro tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad didžiąją plazmos radioaktyvumo dalį po vienkartinės 400/100 mg darunaviro ir ritonaviro dozės lėmė pradinė veiklioji medžiaga. Žmogaus organizme aptikti ne mažiau kaip 3 darunaviro oksidaciniai metabolitai; visi jie įprastines ŽIV padermes veikė bent 10 kartų silpniau negu darunaviras.

Eliminacija

Po 400/100 mg ^{14}C -darunaviro ir ritonaviro dozės pavartojimo apie 79,5 % šios dozės buvo randama išmatose ir 13,9 % šlapime. Nepakitusio darunaviro išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 41,2 % ir 7,7 % suvartotos dozės. Darunaviro, vartoto su ritonaviru, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo apie 15 valandų.

Į veną suleisto vieno darunaviro (150 mg) ir pavartoto su nedidele ritonaviro doze klirensas buvo atitinkamai 32,8 l/val. ir 5,9 l/val.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 74 anksčiau gydytų 6-17 metų bei ne mažiau kaip 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant pagal kūno svorį apskaičiuotas PREZISTA/ritonaviro dozes, darunaviro ekspozicija būna panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozes du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru du kartus per parą, farmakokinetikos 14 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų amžiaus bei nuo 15 kg iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys parodė, kad, darunavirą dozuoiant pagal kūno svorį jo ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 600/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozę du kartus per parą (žr. 4.2 skyrių).

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, farmakokinetikos 12 anksčiau ARG negydytų nuo 12 iki < 18 metų bei ne mažiau kaip 40 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozes vieną kartą per parą, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozę vieną kartą per parą. Todėl pirmiau gydytiems paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg ir neturintiems su mutacijomis (DRV-RAMs)* susijusio atsparumo darunavirui, kurių plazmoje yra < 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/\text{l}$, galima vartoti tokią patą dozę (žr. 4.2 skyrių).

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

Darunaviro, vartojamo kartu su ritonaviru vieną kartą per parą, farmakokinetikos 10 anksčiau gydytų nuo 3 iki < 6 metų bei mažiausiai nuo 14 iki < 20 kg sveriančių vaikų ir paauglių organizme duomenys rodo, kad, vartojant pagal svorį paskirtas dozes, darunaviro ekspozicija buvo panaši į suaugusiųjų, kurie vartoja 800/100 mg PREZISTA/ritonaviro dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Be to, darunaviro ekspozicijos farmakokinetinio modeliavimo ir simuliacijos vaikų populiacijos pacientų nuo 3 iki < 18 metų organizme tyrimai patvirtino, kad darunaviro ekspozicijos yra tokios pat, kokios buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu, ir leido nustatyti PREZISTA/ritonaviro dozavimo planą, atsižvelgiant į kūno masę, vieną kartą per parą vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 15 kg, kuriems arba nebuvo, arba buvo taikytas ARG, nenustačius DRV-RAMs* ir

kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje yra < 100 000 kopijų/ml bei CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.2 skyrių).

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

800 mg darunaviro, vartojamo kartu su 150 mg kobicistato, farmakokinetika vaikų populiacijos pacientams buvo tirta su 7 paaugliais nuo 12 metų iki <18 metų, sveriančiais mažiausiai 40 kg, GS-US-216-0128 tyrimo metu. Geometrinis darunaviro ekspozicijos vidurkis (AUC_{tau}) paaugliams buvo panašus, o kobicistato 19 % didesnis lyginant su ekspozicijomis suaugusiesiems, GS-US-216-0130 tyrimo metu vartojusiems 800 mg darunaviro kartu su 150 mg kobicistato. Pastebėtas kobicistato skirtumas nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu.

	Suaugusieji tyrime GS-US-216-0130, 24-ąją savaitę (Nuoroda)^a Vidurkis (%CV) GMKV	Suaugusieji tyrime GS-US-216-0128, 10-ąją dieną (Tyrimas)^b Vidurkis (%CV) GMKV	GMKV santykis (90 % PI) (Tyrimas / nuoroda)
N	60 ^c	7	
DRV FK Parametrai			
AUC_{tau} (val.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
KOBI FK Parametrai			
AUC_{tau} (val.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Tiriamųjų, vartojusių DRV 800 mg + KOBI 150 mg 24-osios savaitės intensyvūs farmakokinetiko (FK) duomenys.

^b Tiriamųjų, vartojusių DRV 800 mg + KOBI 150 mg 10-osios dienos intensyvūs FK duomenys.

^c N=59 AUC_{tau} ir C_{tau} .

^d Tyrimo GS-US-216-0128 metu koncentracija prieš dozę (0-inę valandą) buvo naudojama kaip pakaitinė 24-ių valandų koncentracija, siekiant įvertinti AUC_{tau} ir C_{tau} .

^e N=57 ir N=5 C_{tau} geometrinis mažiausių kvadratų vidurkis (GMKV) atitinkamai tyrime GS-US-216-0130 ir tyrime GS-US-216-0128.

Vyresni žmonės

ŽIV infekuotų ligonių (n=12, ≥ 65 metų) populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, darunaviro farmakokinetika nelabai priklauso nuo amžiaus (nuo 18 iki 75 metų) (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto duomenys apie farmakokinetiką vyresnių kaip 65 metų pacientų organizme yra labai riboti.

Lytis

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, ŽIV infekuotų moterų organizme darunaviro ekspozicija buvo šiek tiek didesnė (16,8 %), palyginti su vyrų. Šis skirtumas nėra kliniškai svarbus.

Inkstų funkcijos sutrikimas

¹⁴C darunaviro ir ritonaviro masės balanso tyrimo duomenimis, apie 7,7 % suvartoto darunaviro išsiskiria su šlapimu nepakitusi pavidalu.

Nors darunaviro apykaita ligonių, kurių inkstų veikla sutrikusi, organizme netirta, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys parodė, kad darunaviro farmakokinetika nebuvo labai pakitusi,

kai ŽIV infekuotų ligonių inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas 30-60 ml/min., n=20) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Darunavirą daugiausia metabolizuoja ir šalina kepenys. Kartotinių vaistinio preparato dozių tyrime skiriant PREZISTA ir ritonaviro (600/100 mg) derinį du kartus per parą nustatyta, kad bendros darunaviro koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, n=8) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo panašūs į sveikų žmonių rodiklius, tačiau nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo atitinkamai apytiksliai 55 % ir 100 % didesni. Klinikinė šio padidėjimo reikšmė nėra žinoma, todėl PREZISTA reikia vartoti atsargiai. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis darunaviro farmakokinetikai dar nėra tirtas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Bendroji darunaviro ir ritonaviro ekspozicija nėštumo metu po 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozės du kartus per parą ir 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozės vieną kartą per parą išgėrimo gydymo antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais plano sudėtyje paprastai buvo mažesnė, palyginti su ekspozicija po gimdymo. Vis dėlto, neprisijungusio (t. y. veikliojo) darunaviro farmakokinetiniai rodmenys nėštumo metu sumažėjo mažiau, palyginti su rodmenimis po gimdymo, dėl to, kad neprisijungusio darunaviro frakcija nėštumo metu būna didesnė, palyginti su šia frakcija po gimdymo.

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą kartu su kitais vaistinėmis preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=12) ^a	Trečiasis nėštumo trimestras (n=12)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
$AUC_{12\text{ val.}}$, ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11, įvertinat $AUC_{12\text{ val.}}$

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistinėmis preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=17)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=15)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
$AUC_{24\text{ val.}}$, 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

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę du kartus per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 28 %, 26 % ir 26 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{12\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 18 %, 16 % mažesni ir 2 % didesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Remiantis moterų, kurios antrąjį nėštumo trimestrą vartojo 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozę vieną kartą per parą, duomenimis, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 33 %, 31 % ir 30 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 29 %, 32 % ir 50 % mažesni, palyginti su rodmenimis po gimdymo.

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu kartą per parą nėštumo metu lėmė mažą darunaviro ekspoziciją. Moterims, vartojančioms darunaviro / kobicistato derinio antrojo nėštumo trimestro metu, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 49 %, 56 % ir 92 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunaviro C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 37 %, 50 % ir 89 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Neprisijungusio darunaviro frakcija taip pat smarkiai sumažėjo, įskaitant C_{max} sumažėjimą maždaug 90 %. Pagrindinė šių mažų ekspozicijų priežastis – pastebimas kobicistato ekspozicijos sumažėjimas dėl su nėštumu susijusio fermento indukcijos (žr. toliau).

Bendrojo darunaviro farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/150 mg darunaviro/kobicistato derinio dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunaviro farmakokinetika (vidutinis rodmuo $\pm$ SN)	Antrasis nėštumo trimestras (n=7)	Trečiasis nėštumo trimestras (n=6)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 $\pm$ 1 616	4 910 $\pm$ 970	7 918 $\pm$ 2 199
$AUC_{24\text{ val.}}$, ng.h/ml	47 293 $\pm$ 19 058	47 991 $\pm$ 9 879	99 613 $\pm$ 34 862
C_{min} , ng/ml	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1 538 $\pm$ 1 344

Kobicistato ekspozicija buvo mažesnė nėštumo metu, galimai lemianti sumažėjusį darunaviro sustiprinantį poveikį. Antrojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 50 %, 63 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo. Trečiojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 27 %, 49 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Darunaviro toksikologiniai tyrimai, kurių metu preparato ekspozicija buvo artima klinikinei, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, o darunaviro ir ritonaviro derinio su žiurkėmis ir šunimis.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis duomenimis, darunaviro poveikis buvo ribotas. Grauzikų organizme daugiausiai veikiami organai buvo kraujodaros sistema, kraujo krešėjimo sistema, kepenys ir skydliaukė. Įvairiai, tačiau nedaug sumažėjo su raudonosiomis kraujo ląstelėmis susiję rodmenys, kartu pailgėjo aktyvinto dalinio tromboplastino laikas.

Pokyčiai buvo pastebėti kepenyse (hepatocitų hipertrofija, vakuolizacija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas) ir skydliaukėje (folikulų hipertrofija). Darunavirą vartojant kartu su ritonaviru žiurkėms, nežymiai sustiprėjo poveikis raudonųjų kraujo ląstelių rodmenims, kepenims ir skydliaukei bei padažnėjo kasos salelių fibrozė (tik žiurkių patinams), palyginti su poveikiu skiriant vien darunavirą. Tiriant šunis, jokio ryškaus toksinio poveikio ar veikiamo organo nenustatyta, esant ekspozicijai, tolygiai klinikinei ekspozicijai, kai gydoma rekomenduojamomis dozėmis.

Tyrimo su žiurkėmis metu, esant toksiniam poveikiui patelei, sumažėjo geltonkūnių ir implantacijų skaičius. Priešingai, darunaviras neveikė poravimosi ar vislumo, dozuoiant jį iki 1 000 mg/kg per parą ir esant mažesnei ekspozicijai (AUC – 0,5 karto) už ekspoziciją žmogui, gydomam kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Nebuvo pastebėta teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, vartojant vien darunavirą minėtomis dozėmis, o pelėms – vartojant jo derinį su ritonaviru. Ekspozicijos lygis buvo mažesnis negu gydant žmones kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Prenatalinės ir postnatalinės žiurkių raidos tyrimo duomenimis, darunaviras (su ritonaviru ar be jo) laikinai mažino palikuonių kūno svorį žindymo laikotarpiu ir nežymiai vėlino akių ir ausų atsivėrimą. Darunaviro derinys su ritonaviru sumažino 15-ą žindymo dieną į gąsdinimą reagavusių šuniukų skaičių ir trumpino šuniukų išgyvenamumą žindymo metu. Šie reiškiniai gali būti antriniai ir priskiriami su pienu išsiskiriančios ir (ar) toksinį poveikį patelei sukeliančios veikliosios medžiagos

poveikiui. Nei vienas darunavirus, nei jo derinys su ritonaviru neveikė po atjunkymo. Jaunoms žiurkėms, kurios nuo 23 iki 26 dienų laikotarpyje gaudavo darunavirą, buvo stebimas didesnis mirtingumas, o kai kuriems gyvūnams kartu su traukuliais. Pavartojus panašias mg/kg kūno svorio dozes tarp 5 ir 11 gyvenimo dienos jaunų žiurkių grupėje, vaistinio preparato ekspozicija plazmoje, kepenyse ir smegenyse buvo žymiai didesnė nei suaugusių žiurkių tarpe, o po 23 gyvenimo dienos ekspozicijos rodikliai abiejose grupėse tapo panašūs. Tikėtina, kad tokį ekspozicijos padidėjimą dalinai galima paaiškinti jaunų žiurkių vaistinį preparatą metabolizuojančių fermentų nebrandumu. 26 gyvenimo dieną vienkartinę 1 000 mg/kg kūno svorio dozę ar nuo 23 iki 50 gyvenimo dienos kartotines 500 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozes gavusių jaunų žiurkių tarpe gydymo sąlygoto mirtingumo nebuvo stebėta, o ekspozicijos ir toksiškumo rodikliai buvo panašūs į suaugusių žiurkių.

Kadangi neaišku, kada susiformuoja hematoencefalinis barjeras ir pradeda gamintis kepenų fermentai žmogaus organizme, PREZISTA kartu su maža ritonaviro doze jaunesniems kaip 3 metų vaikams vartoti negalima.

Darunavirą kancerogeninis poveikis buvo tiriamas iki 104 savaičių laikotarpyje skiriant vaistinį preparatą pelėms ir žiurkėms per įvestą enterinį zondą. Pelėms buvo skirtos 150, 450 ir 1 000 mg/kg kūno svorio per parą dozės, tuo tarpu žiurkės gavo 50, 150 ir 500 mg/kg kūno svorio per parą dozes. Abiejų rūšių patinų ir patelių tarpe buvo stebimas nuo dozės priklausomas hepatoceliulinių adenomų ir karcinomų atsiradimo skaičiaus padidėjimas. Žiurkių patinų tarpe buvo pastebėtos skydliaukės folikulinės adenomos. Darunavirą skyrimas nesukėlė statistiškai reikšmingo kitų rūšių gerybinių ar piktybinių navikų atsiradimo atvejų pelėms ir žiurkėms padažnėjimo. Manoma, kad graužikų tarpe stebėto hepatoceliulinių ir skydliaukės navikų atsiradimo klinikinė reikšmė žmogui yra nedidelė. Skiriant kartotines darunavirą dozes žiurkėms, stebėta kepenų mikrosomų fermentų indukcija ir padidėjusi skydliaukės hormonų eliminacija, kas žiurkėms (bet ne žmonėms) sąlygojo polinkį skydliaukės navikų atsiradimui. Skiriant didžiausias vaistinio preparato dozes, bendrosios darunavirą ekspozicijos (remiantis AUC) santykis su ekspozicija žmonių organizme vartojant rekomenduojamas terapines vaistinio preparato dozes sudarė 0,4-0,7 pelių tarpe ir 0,7-1,0 žiurkių tarpe.

2 metus skiriant darunavirą tokia pačia, kaip ir žmogui, ar mažesne ekspozicija, buvo stebimi inkstų pakitimai pelėms (nefrozė) ir žiurkėms (lėtinė progresuojanti nefropatija).

Atlikus seriją *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, tarp jų Ames atvirkštinės mutacijos tyrimą, chromosomų aberacijos žmogaus limfocituose tyrimą bei *in vivo* pelių mikrobranduolių mėginį, mutageninio ar genotoksinio darunavirą poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

PREZISTA 400 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolio

Mikrokristalinė celiuliozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Krospovidonas

Magnio stearatas

Tabletę dengiančios plėvelės

Polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas

Makrogolis 3350

Titano dioksidas (E171)

Talkas

Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)

PREZISTA 800 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolio

Mikrokristalinė celiuliozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Krospovidonas

Magnio stearatas

Hipromeliozė

Tabletę dengiančios plėvelės

Polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas

Makrogolis 3350

Titano dioksidas (E171)

Talkas

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PREZISTA 400 mg plėvele dengtos tabletės

Nepermatomas, baltas, didelio tankio polietileno (DTPE) plastiko 160 ml buteliukas, kuriame yra 60 tablečių, užsuktas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

Pakuotėje yra vienas buteliukas.

PREZISTA 800 mg plėvele dengtos tabletės

Nepermatomas, baltas, didelio tankio polietileno (DTPE) plastiko 75 ml buteliukas, kuriame yra 30 tablečių, užsuktas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu.

Pakuotėje yra vienas buteliukas arba trys buteliukai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

PREZISTA 400 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/06/380/007 - 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/380/008 - 90 plėvele dengtų tablečių (3 x 30)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2007 m. vasario mėn. 12 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2013 m. rugsėjo mėn. 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

PREZISTA geriamoji suspensija

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

PREZISTA tabletės

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ GERIAMAJAI SUSPENSIJAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PREZISTA 100 mg/ml geriamoji suspensija
Darunavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename suspensijos ml yra 100 mg darunaviro (etanolato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219).
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
200 ml buteliukas
Pakuotėje pateikta 6 ml talpos dozavimo pipetė, sugraduota kas 0,2 ml.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Prieš vartojimą buteliuką energingai pakratykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Negalima šaldyti ar užšaldyti. Saugoti nuo pernelyg didelio karščio.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/380/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU (tik išorinėje pakuotėje)

prezista 100 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ GERIAMAJAI SUSPENSIJAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREZISTA 100 mg/ml geriamoji suspensija
Darunavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename suspensijos ml yra 100 mg darunaviro (etanolato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E219).
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
200 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Prieš vartojimą buteliuką energingai pakratykite.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Negalima šaldyti ar užšaldyti. Saugoti nuo pernelyg didelio karščio.
Laikyti gamintojo pakuotėje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/06/380/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU (tik išorinėje pakuotėje)
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ / BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREZISTA 75 mg plėvele dengtos tabletės
Darunavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg darunaviro (etanolato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

480 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/380/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

prezista 75 mg *(tik išorinėje pakuotėje)*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ / BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREZISTA 150 mg plėvele dengtos tabletės
Darunavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg darunaviro (etanolato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

240 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/380/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

prezista 150 mg *(tik išorinėje pakuotėje)*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ / BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREZISTA 400 mg plėvele dengtos tabletės
Darunavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg darunaviro (etanolato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/380/003

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

prezista 400 mg *(tik išorinėje pakuotėje)*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ / BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREZISTA 600 mg plėvele dengtos tabletės
Darunavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg darunaviro (etanolato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/380/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

prezista 600 mg *(tik išorinėje pakuotėje)*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ / BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

PREZISTA 800 mg plėvele dengtos tabletės
Darunavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliukai, kuriuose yra po 30 tablečių)
Buteliukai po vieną neišduodami.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/380/007 - 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/06/380/008 - 90 plėvele dengtų tablečių (3 x 30)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

prezista 800 mg *(tik išorinėje pakuotėje)*

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

PREZISTA 100 mg/ml geriamoji suspensija darunaviras (*darunavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA
3. Kaip vartoti PREZISTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PREZISTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas

Kas yra PREZISTA?

PREZISTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos darunaviro. PREZISTA yra antiretrovirusinis vaistas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei. PREZISTA veikia mažindamas žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) kiekį organizme. Tai stiprina imuninę sistemą ir mažina su ŽIV infekcija susijusių ligų pavojų.

Kam jis vartojamas?

PREZISTA skirta gydyti ŽIV užsikrėtusius suaugusius pacientus, o taip pat ir ŽIV užsikrėtusius 3 metų ir vyresnius vaikus, kurių kūno svoris ne mažesnis nei 15 kg (žr. **Kaip vartoti PREZISTA**).

PREZISTA būtina vartoti kartu su maža kobicistato arba ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA

PREZISTA vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** darunavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba kobicistatui, arba ritonavirui;
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Avanafilis</i>	Gydomi erekcijos sutrikimai.
<i>Astemizolas</i> ar <i>terfenadinas</i>	Gydomi alergijos simptomai.
<i>Triazolamas</i> ir <i>geriamasis</i> (per burną vartojamas)	Padedą užmigti ir (arba) slopina nerimą.

<i>midazolamas</i>	
<i>Cisapridas</i>	Gydomos tam tikros skrandžio būklės.
<i>Kolchicinas (jeigu Jums yra inkstų ir (arba) kepenų veiklos sutrikimų)</i>	Gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė.
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas ar sertindolas</i>	Gydomi psichikos sutrikimai.
<i>Skalsių alkaloidai, pavyzdžiui, ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas.</i>	Gydomas migrenos tipo galvos skausmas.
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	Gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pavyzdžiui, nenormalus širdies plakimas.
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	Mažina cholesterolio koncentraciją.
<i>Rifampicinas</i>	Gydomos kai kurios infekcijos, pavyzdžiui, tuberkuliozė.
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	Šis vaistas nuo ŽIV priklauso tai pačiai vaistų grupei, kaip PREZISTA.
<i>Elbasviras / grazopreviras</i>	Hepatito C infekcijai gydyti.
<i>Alfuzozinas</i>	Gydomas priešinės liaukos padidėjimas.
<i>Sildenafilis</i>	Padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti.
<i>Tikagreloras</i>	Padeda sumažinti trombotų sukibimą, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis.
<i>Naloksegolas</i>	Gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas.
<i>Dapoksetinas</i>	Gydoma priešlaikinė ejakuliacija.
<i>Domperidonas</i>	Gydomas pykinimas ir vėmimas.

Nevartokite PREZISTA kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti PREZISTA.

PREZISTA neišgydo ŽIV infekcijos.

Asmenys, vartojantys PREZISTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems PREZISTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali tapti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

PREZISTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms išbėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei kiekvieną iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui apie savo būklę PRIEŠ pradedant gydymą ir GYDYMO METU

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti PREZISTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. PREZISTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pavyzdžiui, limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kartais netrukus po to, kai pradedama gydyti nuo įsisenėjusios ŽIV infekcijos, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusios infekcijos. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.

- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. PREZISTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio aprūpinimo krauju). Gydymo antiretrovirusinių vaistų deriniu trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos slopinimas, didesnis kūno masės indeksas kartu su kitais yra rizikos faktoriai tokiai ligai išsivystyti. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais (ypač klubo, kelio ir peties sąnariuose) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviems pacientams

PREZISTA vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite gydytis PREZISTA.

Vaikams

PREZISTA netinkamas jaunesniems kaip 3 metų ar sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams.

Kiti vaistai ir PREZISTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su PREZISTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

Daugumoje atvejų PREZISTA galima derinti su kitai grupei priklausančiais vaistais nuo ŽIV infekcijos [t.y. NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), NNATI (nenukležidininiais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), CCR5 antagonistais ir FI (fuzijos inhibitoriais)]. Galimybė vartoti PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro derinį su kitais PI (proteazės inhibitoriais) nebuvo ištirta su visais PI, o minėtą derinį draudžiama vartoti su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

PREZISTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *fenobarbitalį, fenitoiną* (vaistus nuo priepuolių);
- *deksametazoną* (kortikosteroidą);
- *efavirenzą* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *rifapentiną, rifabutiną* (vaistus, kai kurioms infekcijoms gydyti, tokioms kaip tuberkuliozė);
- *sakvinavirą* (ŽIV infekcijai gydyti).

Jei vartojate PREZISTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, diltiazemą, dizopiramidą, karvedilolį, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nifedipiną, nikardipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydymasis ar šalutinis poveikis;

- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. PREZISTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;
- *etinilestradiolį / drospirenoną*. PREZISTA gali didinti drospirenono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti Jums yra tinkamiausias;
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *ciklosporiną, everolimuzą, takrolimuzą, sirolimuzą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis.
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijoms, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireiškė kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijsaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, everolimuzą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (vaistus erekcijos disfunkcijai arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam plaučių arterine hipertenzija, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui malšinti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba PREZISTA gydymasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatraną, eteksilatą, edoksabaną, varfariną* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilį* (injekcinius stiprius ir trumpai veikiančius nuskausminamuosius vaistus, kurie yra vartojami chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo širdies sutrikimo);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *itrakonazolą, izavukonazolą, flukonazolą, pozakonazolą, klotrimazolą* (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti). Vorikonazolą galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertralinę, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *metadoną* (priklausomybei nuo opiatų gydyti);
- *karbamazepiną, klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių ar tam tikro nervinio skausmo);
- *kolchiciną* (podagrai ar šeiminei Viduržemio jūros karštligi gydyti);
- *bozentaną* (padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, kaip injekciją vartojamą midazolamą, zolpidemą* (raminamuosius vaistus);
- *perfenaziną, risperidoną, tioridaziną* (psichinėms būklėms gydyti);
- *metforminą* (2 tipo diabetui gydyti).

Šis vaistų sąrašas **nėra** baigtinis. Pasakykite sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

PREZISTA vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti PREZISTA“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. PREZISTA su ritonaviru nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti nurodė gydytojas. Nėštumo laikotarpiu moterims PREZISTA su kobicistatu vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterys, jeigu jos vartoja PREZISTA, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ir vairuoti negalima, jeigu pavartojus PREZISTA, juntamas galvos svaigimas.

Geriamosios PREZISTA suspensijos sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato natrio druskos. Ši medžiaga gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

PREZISTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti PREZISTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro.

Pradėjus gydymą, dozę ar vaisto formą keisti ar gydymą nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (jā nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią vieno karto per parą dozę pagal vaiko kūno svorį ir amžių apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę). Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiems, t. y. 800 miligramų PREZISTA kartu su 150 mg kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek PREZISTA geriamosios suspensijos ir kiek kobicistato (tablečių) arba ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas.

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro^a dozėje yra	Vienoje kobicistato dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų (6 mililitrai)	100 miligramų (1,2 mililitro)	Nevartoti
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramai (6,8 mililitro)	100 miligramų (1,2 mililitro)	Nevartoti
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų (8 mililitrai)	100 miligramų (1,2 mililitro)	150 miligramų ^b

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

^b vaikas turi būti 12 metų ar vyresnis.

Vaikai PREZISTA visada turi vartoti kiekvieną dieną kartu ir visada kartu su 150 mg kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro ir valgydami. Be kobicistato arba ritonaviro ir maisto PREZISTA veikia

nepakankamai. 30 minučių iki PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro dozės vaikas turi pavalgyti arba užkąsti. Maisto rūšis nėra svarbu.

Jūsų vaiko gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikas PREZISTA turi vartoti su kobicistatu ar su ritonaviru.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią dozę pagal vaiko kūno svorį ir amžių apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę).

Gydytojas nuspręs, ar vaikui tinkamiausia dozė yra vieną kartą per parą, ar du kartus per parą. Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiesiems, t. y. 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą arba 800 miligramų PREZISTA kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek PREZISTA geriamosios suspensijos ir kiek kobicistato (tablečių) arba ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas.

Dviejų kartų per parą dozė

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro ^a dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	380 miligramų (3,8 mililitro)	50 miligramų (0,6 mililitro)
Nuo 30 iki 40 kilogramų	460 miligramų (4,6 mililitro)	60 miligramų (0,8 mililitro)
Daugiau nei 40 kilogramų	600 miligramų (6 mililitrai)	100 miligramų (1,2 mililitro)

^a Geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Vieno karto per parą dozė

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro ^a dozėje yra	Vienoje kobicistato dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų (6 mililitrai)	100 miligramų (1,2 mililitro)	Nevartoti
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramai (6,8 mililitro)	100 miligramų (1,2 mililitro)	Nevartoti
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų (8 mililitrai)	100 miligramų (1,2 mililitro)	150 miligramų ^b

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

^b vaikas turi būti 12 metų ar vyresnis.

Instrukcijos vaikams

- Vaikai PREZISTA visada turi vartoti kartu su kobicistatu arba ritonaviru. Be kobicistato arba ritonaviro PREZISTA veikia nepakankamai.
- Vaikas turi vartoti tinkamas PREZISTA ir ritonaviro dozes du kartus per parą arba vieną kartą per parą, arba PREZISTA ir kobicistato dozes vieną kartą per parą. Jeigu skirta vartoti PREZISTA du kartus per parą, vaikas turi vieną dozę išgerti ryte, o kitą vakare. Jūsų vaiko gydytojas paskirs tinkamą dozavimo planą Jūsų vaikui.
- Vaikas turi vartoti PREZISTA kartu su maistu. Be maisto vartojamas PREZISTA veikia nepakankamai. Maisto rūšis nesvarbi.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys gydytojas)

Įprasta PREZISTA dozė yra 800 miligramų kartą per parą.

Visada vartokite PREZISTA kiekvieną dieną kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro ir valgydami. Be kobicistato arba ritonaviro ir maisto PREZISTA veikia nepakankamai. 30 minučių iki PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro dozės Jūs turite pavalgyti arba užkąsti. Maisto rūšis nėra svarbu. Net jei pasijuntate geriau, nenutraukite PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro vartojimo nepamirškite su gydytoju.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys gydytojas)

Dozė gali būti:

- 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą;

ARBA

- 800 miligramų PREZISTA kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Pasitarkite su gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

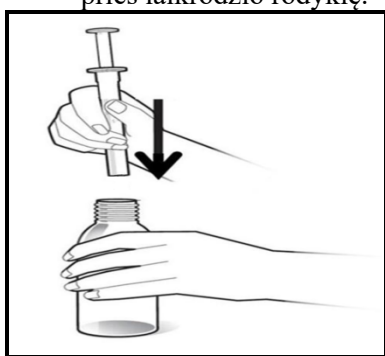
Instrukcijos suaugusiems

- Visada vartokite PREZISTA kartu su kobicistatu arba ritonaviru. Be kobicistato arba ritonaviro PREZISTA veikia nepakankamai.
- Vartokite PREZISTA valgdami. Be maisto PREZISTA veikia nepakankamai. Maisto rūšis nėra svarbu.

Vartojimo instrukcija

Kad dozę pamatuotumėte tiksliai, naudokite pakuotėje esančią dozavimo pipetę:

1. Prieš kiekvieną vartojimą buteliuką gerai pakratykite.
2. Atidarykite PREZISTA geriamosios suspensijos buteliuką paspausdami dangtelį ir pasukdami jį prieš laikrodžio rodyklę.
3. Pakuotėje pateikiamą geriamosios suspensijos dozavimo pipetę įstatykite į buteliuką iki pat dugno.



4. Traukite stūmoklį tol, kol vaisto lygis atitiks liniją tos dozės, kurią Jums paskyrė sveikatos priežiūros specialistas.
5. Išgerkite PREZISTA dozę. Įsidėkite geriamosios suspensijos dozavimo pipetės galiuką į burną. Išstumkite stūmokliu vaistą į burną, tuomet nurykite.
6. Po naudojimo buteliuką uždarykite ir saugokite taip, kaip aprašyta toliau esančiame 5 skyriuje.
7. Po kiekvieno vartojimo iš dozavimo pipetės išimkite stūmoklį, praskalaukite jį ir pipetę vandeniu ir leiskite išdžiūti ore.
8. Kai išdžius, įstatykite stūmoklį atgal į dozavimo pipetę ir laikykite pipetę kartu su PREZISTA buteliuku.

Nenaudokite dozavimo pipetės jokiems kitiems vaistams.

Ką daryti pavartojus per didelę PREZISTA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti PREZISTA

Jei vartojate PREZISTA du kartus per parą ir **nepraėjus 6 valandoms** pastebėjote, kad pamiršote pavartoti, išgerkite suspensiją tuojau pat. Visada vartokite kartu su ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 6 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei vartojate PREZISTA vieną kartą per parą ir **nepraėjus 12 valandų** pastebėjote, kad pamiršote pavartoti, išgerkite suspensiją tuojau pat. Visada vartokite kartu su kobicistatu arba ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 12 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartoję PREZISTA kartu su kobicistatu ar ritonaviru vemiate

Jeigu po vaisto pavartojimo **per 4 val.** vemiate, kitą PREZISTA, vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru, dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaisto pavartojimo vemiate praėjus

daugiau kaip 4 val., Jums nereikia vartoti kitos PREZISTA, vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru, dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Jeigu abejojate, ką daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenustokite vartoti PREZISTA nepasitarę su gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję PREZISTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradedant vartoti PREZISTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Išbėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos išbėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomai. Atsiradus išbėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą PREZISTA.

Kitas svarbus sunkus šalutinis poveikis buvo diabetas (pranešta dažnai) ir kasos uždegimas (pranešta nedažnai).

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas ar pilvo įtempimas, nevirškinimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Galvos skausmas, nuovargis, svaigulys, mieguistumas, tirpulys, rankų ar kojų dilgčiojimas ar skausmas, jėgų neturėjimas, negalėjimas užmigti.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūtinės skausmas, elektrokardiogramos pokyčiai, dažnas širdies plakimas.
- Odos jautrumo susilpnėjimas ar išnykimas, dilgsėjimas ir dilgčiojimas, dėmesio sutrikimas, atminties nebuvimas, pusiausvyros sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas.
- Skrandžio ar burnos uždegimas, rėmuo, žagsėjimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, raugėjimas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas, akmenys inkstuose, negalėjimas pasišlapinti, dažnas arba gausus šlapinimasis, kartais naktį.

- Dilgėlinė, sunkus odos ir kitų audinių (dažniausiai lūpų ar akių) patinimas, egzema, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, spuogai, žvynelinė, nagų spalvos pokyčiai.
- Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis ar silpnumas, galūnės skausmas, osteoporozė.
- Skyd liaukės funkcijos sulėtėjimas. Tai gali rodyti kraujo tyrimai.
- Kraujospūdžio padidėjimas, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą.
- Akių paraudimas ir sausumas.
- Karščiavimas, apatinių galūnių tinimas dėl skysčių kaupimosi, negalavimas, dirglumas, skausmas.
- Infekcijos simptomai, paprastoji pūslelinė.
- Erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas.
- Miego sutrikimai, mieguistumas, depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio susilpnėjimas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS [sunkus išbėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veiso ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams].
- Širdies priepuolis, retas širdies plakimas, širdies plakimo jutimas.
- Regėjimo sutrikimas.
- Šaltkrėtis, nenormalūs jutimai.
- Sumišimo jutimas ar orientacijos sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas.
- Apalpinimas, epilepsijos priepuoliai, skonio pojūčio pokyčiai arba išnykimas.
- Burnos opos, vėmimas krauju, lūpų uždegimas, lūpų džiūvimas, liežuvio apnašos.
- Skystos išskyros iš nosies.
- Odos pažaida, odos sausumas.
- Raumenų ar sąnarių sąstingis, sąnarių skausmas, pasireiškiantis su ar be uždegimo.
- Kai kurių kraujo ląstelių ar cheminės sudėties rodmenų pokyčiai, kurie gali būti matomi atlikus kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas apie tai paaiškins. Tokie pokyčiai gali būti: kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas.
- Darunaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso PREZISTA, vaistams nuo ŽIV. Tai:

- raumenų skausmas, jautrumas ir silpnumas. Kartais šie raumenų sutrikimai gali būti sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti PREZISTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima šaldyti ar užšaldyti. Saugoti nuo pernelyg didelio karščio.

Laikyti gamintojo pakuotėje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

PREZISTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra darunaviras. Kiekviename mililitre yra 100 miligramo darunaviro (etanolato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, karmeliozės natrio druska, citrinų rūgštis monohidratas, sukralozė, braškių kremo skonio medžiaga, maskuojanti skonio medžiaga, metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E219), vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui), išgrynintas vanduo.

PREZISTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Balta arba beveik balta neskaidri geriamoji suspensija. Tiekiami 200 ml gintaro spalvos buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu ir 6 ml mažo tankio polietileno (MTPE) geriamosios dozės dozavimo pipete, sugraduota kas 0,2 ml. Buteliuko kaklelyje yra mažo tankio polietileno (MTPE) įdėklas, kuris pritaikytas dozavimo pipetei. Geriamosios dozavimo pipetės negalima naudoti jokiems kitiems vaistiniams preparatams.

Taip pat tiekiamos 75 miligramų, 150 miligramų, 400 miligramų, 600 miligramų ir 800 miligramų PREZISTA plėvele dengtos tabletės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

PREZISTA 75 mg plėvele dengtos tabletės darunaviras (*darunavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA
3. Kaip vartoti PREZISTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PREZISTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas

Kas yra PREZISTA?

PREZISTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos darunaviro. PREZISTA yra antiretrovirusinis vaistas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei. PREZISTA veikia mažindamas žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) kiekį organizme. Tai stiprina imuninę sistemą ir mažina su ŽIV infekcija susijusių ligų pavojų.

Kam jis vartojamas?

PREZISTA gydomi antiretrovirusiniais vaistais jau gydyti suaugusieji ir 3 metų bei vyresni vaikai, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kg, užsikrėtę ŽIV.

PREZISTA būtina vartoti kartu su maža ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA

PREZISTA vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** darunavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba ritonavirui;
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Avanafilis</i>	Gydomi erekcijos sutrikimai.
<i>Astemizolas</i> ar <i>terfenadinas</i>	Gydomi alergijos simptomai.
<i>Triazolamas</i> ir <i>geriamasis</i> (per burną vartojamas)	Padedą užmigti ir (arba) slopina nerimą.

<i>midazolamas</i>	
<i>Cisapridas</i>	Gydamos tam tikros skrandžio būklės.
<i>Kolchicinas (jeigu Jums yra inkstų ir (arba) kepenų veiklos sutrikimų)</i>	Gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė.
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas ar sertindolas</i>	Gydomi psichikos sutrikimai.
<i>Skalsių alkaloidai, pavyzdžiui, ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas.</i>	Gydomas migrenos tipo galvos skausmas.
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	Gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pavyzdžiui, nenormalus širdies plakimas.
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	Mažina cholesterolio koncentraciją.
<i>Rifampicinas</i>	Gydamos kai kurios infekcijos, pavyzdžiui, tuberkuliozė.
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	Šis vaistas nuo ŽIV priklauso tai pačiai vaistų grupei, kaip PREZISTA.
<i>Elbasviras / grazopreviras</i>	Hepatito C infekcijai gydyti.
<i>Alfuzozinas</i>	Gydomas priešinės liaukos padidėjimas.
<i>Sildenafilis</i>	Padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti.
<i>Tikagreloras</i>	Padeda sumažinti trombotų sukibimą, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis.
<i>Naloksegolas</i>	Gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas.
<i>Dapoksetinas</i>	Gydoma priešlaikinė ejakuliacija.
<i>Domperidonas</i>	Gydomas pykinimas ir vėmimas.

Nevartokite PREZISTA kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti PREZISTA.

PREZISTA neišgydo ŽIV infekcijos.

Asmenys, vartojantys PREZISTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems PREZISTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali tapti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

PREZISTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms išbėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei kiekvieną iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui apie savo būklę PRIEŠ pradedant gydymą ir GYDYMO METU

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti PREZISTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. PREZISTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pavyzdžiui, limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kartais netrukus po to, kai pradedama gydyti nuo įsisenėjusios ŽIV infekcijos, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusios infekcijos. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.

- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. PREZISTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydymams antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio aprūpinimo krauju). Gydymo antiretrovirusinių vaistų deriniu trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos slopinimas, didesnis kūno masės indeksas kartu su kitais yra rizikos faktoriai tokiai ligai išsivystyti. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais (ypač klubo, kelio ir peties sąnariuose) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviems pacientams

PREZISTA vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite gydytis PREZISTA.

Vaikams

PREZISTA netinkamas jaunesniems kaip 3 metų ar sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams.

Kiti vaistai ir PREZISTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su PREZISTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

Daugumoje atvejų PREZISTA galima derinti su kitai grupei priklausančiais vaistais nuo ŽIV infekcijos [t.y. NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), NNATI (nenukležidininiais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), CCR5 antagonistais ir FI (fuzijos inhibitoriais)]. Galimybė vartoti PREZISTA ir ritonaviro derinį su kitais PI (proteazės inhibitoriais) nebuvo ištirta su visais PI, o minėtą derinį draudžiama vartoti su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais. Gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

PREZISTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *fenobarbitalį, fenitoiną* (vaistus nuo priepuolių);
- *deksametazoną* (kortikosteroidą);
- *efavirenzą* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *rifapentiną, rifabutiną* (vaistus, kai kurioms infekcijoms gydyti, tokioms kaip tuberkuliozė);
- *sakvinavirą* (ŽIV infekcijai gydyti).

Jei vartojate PREZISTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, diltiazemą, dizopiramidą, karvedilolį, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nifedipiną, nikardipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydymasis ar šalutinis poveikis;

- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. PREZISTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;
- *etinilestradiolį / drospirenoną*. PREZISTA gali didinti drospirenono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti Jums yra tinkamiausias;
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *ciklosporiną, everolimuzą, takrolimuzą, sirolimuzą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis.
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijoms, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireiškė kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijsaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, everolimuzą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (vaistus erekcijos disfunkcijai arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam plaučių arterine hipertenzija, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui malšinti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba PREZISTA gydymasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatraną, eteksilatą, edoksabaną, varfariną* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilį* (injekcinius stiprius ir trumpai veikiančius nuskausminamuosius vaistus, kurie yra vartojami chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo širdies sutrikimo);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *itrakonazolą, izavukonazolą, flukonazolą, pozakonazolą, klotrimazolą* (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti). Vorikonazolą galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertralinę, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *metadoną* (priklausomybei nuo opijsaus gydyti);
- *karbamazepiną, klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių ar tam tikro nervinio skausmo);
- *kolchiciną* (podagrai ar šeiminei Viduržemio jūros karštligi gydyti);
- *bozentaną* (padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, kaip injekciją vartojamą midazolamą, zolpidemą* (raminamuosius vaistus);
- *perfenaziną, risperidoną, tioridaziną* (psichinėms būklėms gydyti).

Šis vaistų sąrašas **nėra** baigtinis. Pasakykite sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

PREZISTA vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti PREZISTA“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. PREZISTA su ritonaviru nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti nurodė gydytojas. Nėštumo laikotarpiu moterims PREZISTA su kobicistatu vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterys, jeigu jos vartoja PREZISTA, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ir vairuoti negalima, jeigu pavartojus PREZISTA, juntamas galvos svaigimas.

PREZISTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti PREZISTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti PREZISTA ir ritonaviro.

Pradėjus gydymą, dozę, vaisto formą keisti ar gydymą nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią vieną kartą per parą dozę pagal vaiko kūno svorį apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę). Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiems, t. y. 800 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek PREZISTA tablečių ir kiek ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas.

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro ^a dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų	100 miligramų
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramai	100 miligramų
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų	100 miligramų

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią dozę pagal vaiko kūno svorį apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę). Gydytojas nupręs, ar vaikui tinkamiausia dozė yra vieną kartą per parą, ar du kartus per parą. Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiems, t. y. 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą arba 800 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek PREZISTA tablečių ir kiek ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas. Tiekiamos kitų stiprumų tabletės, taigi gydytojas gali skirti įvairias tablečių kombinacijas, kad gautumėte tinkamą dozę pagal gydymo planą. Tiekama ir PREZISTA geriamoji suspensija. Jūsų gydytojas nustatys, ar vaikui geriau tinka PREZISTA geriamoji suspensija, ar tabletės.

Dviejų kartų per parą dozė

Svoris:	Viena dozė yra
nuo 15 iki 30 kilogramų	375 miligramai PREZISTA + 50 miligramų ritonaviro du kartus per parą
nuo 30 iki 40 kilogramų	450 miligramų PREZISTA + 60 miligramų ritonaviro du kartus per parą
daugiau kaip 40 kilogramų*	600 miligramų PREZISTA + 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą

* 12 metų ar vyresniems vaikams ir sveriantiems ne mažiau kaip 40 kilogramų vaikams Jūsų vaiko gydytojas nustatys, ar galima vartoti PREZISTA 800 miligramų dozę vieną kartą per parą. Tokios dozės negalima gauti vartojant 75 miligramų tabletes. Tiekiamas kitokio stiprumo PREZISTA.

Vieno karto per parą dozė

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro^a dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų	100 miligramų
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramai	100 miligramų
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų	100 miligramų

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Instrukcijos vaikams

- Vaikai PREZISTA visada turi vartoti kartu su ritonaviru. Be ritonaviro PREZISTA veikia nepakankamai.
- Vaikas turi vartoti tinkamas PREZISTA ir ritonaviro dozes du kartus arba vieną kartą per parą. Jei skirta vartoti PREZISTA du kartus per parą, vaikas turi vieną dozę išgerti ryte, o kitą vakare. Jūsų vaiko gydytojas paskirs tinkamą dozavimo planą Jūsų vaikui.
- Vaikas turi vartoti PREZISTA kartu su maistu. Be maisto vartojamas PREZISTA veikia nepakankamai. Maisto rūšis nesvarbi.
- Vaikas turi nuryti tabletes užsigėrdamas gėrimu, pavyzdžiui, vandeniu ar pienu.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys gydytojas)

Jums prireiks kitokios PREZISTA dozės, kurios neįmanoma gauti, vartojant šias 75 miligramų tabletes. Tiekiamos kitokio stiprumo PREZISTA tabletės.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys gydytojas)

Dozė gali būti:

- 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą; ARBA
- 800 miligramų PREZISTA (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA, arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA) kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą. PREZISTA 400 miligramų ir 800 miligramų tabletės vartojamos tik pagal dozavimo po 800 miligramų vieną kartą per parą planą.

Pasitarkite su gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Instrukcijos suaugusiesiems

- Visada vartokite PREZISTA kartu su ritonaviru. Be ritonaviro PREZISTA veikia nepakankamai.
- Ryte vartokite 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro.
- Vakare vartokite 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro.
- Vartokite PREZISTA valgę. Be maisto PREZISTA veikia nepakankamai. Maisto rūšis nėra svarbu.
- Nurydami tabletes kuo nors užgerkite, pavyzdžiui, vandeniu arba pienu.
- PREZISTA 75 miligramų ir 150 miligramų tabletės ir 100 miligramų viename mililitre geriamoji suspensija sukurtos vaikams, bet kai kuriais atvejais gali būti vartojamos ir suaugusiųjų.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas



Plastiko buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite užsukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

Ką daryti pavartojus per didelę PREZISTA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti PREZISTA

Jei tai pastebėjote **ne vėliau kaip po 6 valandų**, išgerkite pamirštą dozę nedelsiant. Visada vartokite tabletes kartu su ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 6 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartoję PREZISTA kartu su ritonaviru vemiate

Jeigu po vaisto pavartojimo **per 4 val.** vemiate, kitą PREZISTA vartojamo su ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaisto pavartojimo vemiate praėjus **daugiau kaip 4 val.**, Jums nereikia vartoti kitos PREZISTA vartojamo su ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Jeigu abejojate, ką daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenustokite vartoti PREZISTA nepasitarę su gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję PREZISTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradedant vartoti PREZISTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Išbėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos išbėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomai. Atsiradus išbėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą PREZISTA.

Kitas svarbus sunkus šalutinis poveikis buvo diabetas (pranešta dažnai) ir kasos uždegimas (pranešta nedažnai).

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas ar pilvo įtempimas, nevirškinimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Galvos skausmas, nuovargis, svaigulys, mieguistumas, tirpulis, rankų ar kojų dilgčiojimas ar skausmas, jėgų neturėjimas, negalėjimas užmigti.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūtinės skausmas, elektrokardiogramos pokyčiai, dažnas širdies plakimas.
- Odos jautrumo susilpnėjimas ar išnykimas, dilgsėjimas ir dilgčiojimas, dėmesio sutrikimas, atminties nebuvimas, pusiausvyros sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas.
- Skrandžio ar burnos uždegimas, rėmuo, žagsėjimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, raugėjimas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas, akmenys inkstuose, negalėjimas pasišlapinti, dažnas arba gausus šlapinimasis, kartais naktį.
- Dilgėlinė, sunkus odos ir kitų audinių (dažniausiai lūpų ar akių) patinimas, egzema, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, spuogai, žvynelinė, nagų spalvos pokyčiai.
- Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis ar silpnumas, galūnės skausmas, osteoporozė.
- Skydliaukės funkcijos sulėtėjimas. Tai gali rodyti kraujo tyrimai.
- Kraujospūdžio padidėjimas, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą.
- Akių paraudimas ir sausumas.
- Karščiavimas, apatinių galūnių tinimas dėl skysčių kaupimosi, negalavimas, dirglumas, skausmas.
- Infekcijos simptomai, paprastoji pūslelinė.
- Erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas.
- Miego sutrikimai, mieguistumas, depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio susilpnėjimas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS [sunkus išbėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veiso ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams].
- Širdies priepuolis, retas širdies plakimas, širdies plakimo jutimas.
- Regėjimo sutrikimas.
- Šaltkrėtis, nenormalūs jutimai.
- Sumišimo jutimas ar orientacijos sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas.
- Apalpinimas, epilepsijos priepuoliai, skonio pojūčio pokyčiai arba išnykimas.
- Burnos opos, vėmimas krauju, lūpų uždegimas, lūpų džiūvimas, liežuvio apnašos.
- Skystos išskyros iš nosies.
- Odos pažaida, odos sausumas.
- Raumenų ar sąnarių sąstingis, sąnarių skausmas, pasireiškiantis su ar be uždegimo.
- Kai kurių kraujo ląstelių ar cheminės sudėties rodmenų pokyčiai, kurie gali būti matomi atlikus kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas apie tai paaiškins. Tokie pokyčiai gali būti: kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas.
- Darunaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso PREZISTA, vaistams nuo ŽIV. Tai:

- raumenų skausmas, jautrumas ir silpnumas. Kartais šie raumenų sutrikimai gali būti sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi

V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti PREZISTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

PREZISTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra darunaviras. Kiekvienoje tabletėje yra 75 miligramų darunaviro (etanolato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, krospovidonas, magnio stearatas. Tabletę dengiančios plėvelės sudėtis: polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas.

PREZISTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengta baltos spalvos kapsulės pavidalo tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta TMC, o kitoje – 75. Plastiko buteliuke yra 480 tablečių.

Be to, tiekiamos PREZISTA 150 miligramų, 400 miligramų, 600 miligramų ir 800 miligramų plėvele dengtos tabletės ir 100 miligramų mililitre geriamoji suspensija.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

PREZISTA 150 mg plėvele dengtos tabletės darunaviras (*darunavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA
3. Kaip vartoti PREZISTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PREZISTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas

Kas yra PREZISTA?

PREZISTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos darunaviro. PREZISTA yra antiretrovirusinis vaistas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei. PREZISTA veikia mažindamas žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) kiekį organizme. Tai stiprina imuninę sistemą ir mažina su ŽIV infekcija susijusių ligų pavojų.

Kam jis vartojamas?

PREZISTA gydomi antiretrovirusiniais vaistais jau gydyti suaugusieji ir 3 metų bei vyresni vaikai, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kg, užsikrėtę ŽIV.

PREZISTA būtina vartoti kartu su maža ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA

PREZISTA vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** darunavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba ritonavirui;
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Avanafilis</i>	Gydomi erekcijos sutrikimai.
<i>Astemizolas</i> ar <i>terfenadinas</i>	Gydomi alergijos simptomai.
<i>Triazolamas</i> ir <i>geriamasis</i> (per burną vartojamas)	Padedą užmigti ir (arba) slopina nerimą.

<i>midazolamas</i>	
<i>Cisapridas</i>	Gydamos tam tikros skrandžio būklės.
<i>Kolchicinas (jeigu Jums yra inkstų ir (arba) kepenų veiklos sutrikimų)</i>	Gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė.
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas ar sertindolas</i>	Gydomi psichikos sutrikimai.
<i>Skalsių alkaloidai, pavyzdžiui, ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas.</i>	Gydomas migrenos tipo galvos skausmas.
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	Gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pavyzdžiui, nenormalus širdies plakimas.
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	Mažina cholesterolio koncentraciją.
<i>Rifampicinas</i>	Gydamos kai kurios infekcijos, pavyzdžiui, tuberkuliozė.
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	Šis vaistas nuo ŽIV priklauso tai pačiai vaistų grupei, kaip PREZISTA.
<i>Elbasviras / grazopreviras</i>	Hepatito C infekcijai gydyti.
<i>Alfuzozinas</i>	Gydomas priešinės liaukos padidėjimas.
<i>Sildenafilis</i>	Padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti.
<i>Tikagreloras</i>	Padeda sumažinti trombotų sukibimą, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis.
<i>Naloksegolas</i>	Gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas.
<i>Dapoksetinas</i>	Gydoma priešlaikinė ejakuliacija.
<i>Domperidonas</i>	Gydomas pykinimas ir vėmimas.

Nevartokite PREZISTA kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti PREZISTA.

PREZISTA neišgydo ŽIV infekcijos.

Asmenys, vartojantys PREZISTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems PREZISTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali tapti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

PREZISTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms išbėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei kiekvieną iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui apie savo būklę PRIEŠ pradedant gydymą ir GYDYMO METU

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti PREZISTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. PREZISTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pavyzdžiui, limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kartais netrukus po to, kai pradedama gydyti nuo įsisenėjusios ŽIV infekcijos, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusios infekcijos. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.

- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. PREZISTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio aprūpinimo krauju). Gydymo antiretrovirusinių vaistų deriniu trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos slopinimas, didesnis kūno masės indeksas kartu su kitais yra rizikos faktoriai tokiai ligai išsivystyti. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais (ypač klubo, kelio ir peties sąnariuose) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviems pacientams

PREZISTA vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite gydytis PREZISTA.

Vaikams

PREZISTA netinkamas jaunesniems kaip 3 metų ar sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams.

Kiti vaistai ir PREZISTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su PREZISTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

Daugumoje atvejų PREZISTA galima derinti su kitai grupei priklausančiais vaistais nuo ŽIV infekcijos [t.y. NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), NNATI (nenukležidininiais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), CCR5 antagonistais ir FI (fuzijos inhibitoriais)]. Galimybė vartoti PREZISTA ir ritonaviro derinį su kitais PI (proteazės inhibitoriais) nebuvo ištirta su visais PI, o minėtą derinį draudžiama vartoti su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

PREZISTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *fenobarbitalį, fenitoiną* (vaistus nuo priepuolių);
- *deksametazoną* (kortikosteroidą);
- *efavirenzą* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *rifapentiną, rifabutiną* (vaistus, kai kurioms infekcijoms gydyti, tokioms kaip tuberkuliozė);
- *sakvinavirą* (ŽIV infekcijai gydyti).

Jei vartojate PREZISTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, diltiazemą, dizopiramidą, karvedilolį, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nifedipiną, nikardipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydymasis ar šalutinis poveikis;

- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. PREZISTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;
- *etinilestradiolį / drospirenoną*. PREZISTA gali didinti drospirenono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti Jums yra tinkamiausias;
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *ciklosporiną, everolimuzą, takrolimuzą, sirolimuzą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis.
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijoms, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireiškė kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijsaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, everolimuzą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (vaistus erekcijos disfunkcijai arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam plaučių arterine hipertenzija, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui malšinti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba PREZISTA gydymasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatraną, eteksilatą, edoksabaną, varfariną* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilį* (injekcinius stiprius ir trumpai veikiančius nuskausminamuosius vaistus, kurie yra vartojami chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo širdies sutrikimo);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *itrakonazolą, izavukonazolą, flukonazolą, pozakonazolą, klotrimazolą* (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti). Vorikonazolą galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertralinę, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *metadoną* (priklausomybei nuo opijsaus gydyti);
- *karbamazepiną, klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių ar tam tikro nervinio skausmo);
- *kolchiciną* (podagrai ar šeiminei Viduržemio jūros karštligi gydyti);
- *bozentaną* (padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, kaip injekciją vartojamą midazolamą, zolpidemą* (raminamuosius vaistus);
- *perfenaziną, risperidoną, tioridaziną* (psichinėms būklėms gydyti).

Šis vaistų sąrašas **nėra** baigtinis. Pasakykite sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

PREZISTA vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti PREZISTA“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. PREZISTA su ritonaviru nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti nurodė gydytojas. Nėštumo laikotarpiu moterims PREZISTA su kobicistatu vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterys, jeigu jos vartoja PREZISTA, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ir vairuoti negalima, jeigu pavartojus PREZISTA, juntamas galvos svaigimas.

PREZISTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti PREZISTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti PREZISTA ir ritonaviro.

Pradėjus gydymą, dozę, vaisto formą keisti ar gydymą nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią vieno karto per parą dozę pagal vaiko kūno svorį apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę). Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiems, t. y. 800 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek PREZISTA tablečių ir kiek ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas.

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro ^a dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų	100 miligramų
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramai	100 miligramų
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų	100 miligramų

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią dozę pagal vaiko kūno svorį apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę). Gydytojas nupręs, ar vaikui tinkamiausia dozė yra vieną kartą per parą, ar du kartus per parą. Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiems, t. y. 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą arba 800 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek PREZISTA tablečių ir kiek ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas. Tiekiamos kitų stiprumų tabletės, taigi gydytojas gali skirti įvairias tablečių kombinacijas, kad gautumėte tinkamą dozę pagal gydymo planą. Tiekama ir PREZISTA geriamoji suspensija. Jūsų gydytojas nustatys, ar vaikui geriau tinka PREZISTA geriamoji suspensija, ar tabletės.

Dviejų kartų per parą dozė

Svoris:	Viena dozė yra:
nuo 15 iki 30 kilogramų	375 miligramai PREZISTA + 50 miligramų ritonaviro du kartus per parą
nuo 30 iki 40 kilogramų	450 miligramų PREZISTA + 60 miligramų ritonaviro du kartus per parą
Daugiau kaip 40 kilogramų*	600 miligramų PREZISTA + 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą

* 12 metų ar vyresniems vaikams ir sveriantiems ne mažiau kaip 40 kilogramų vaikams Jūsų vaiko gydytojas nustatys, ar galima vartoti PREZISTA 800 miligramų dozę vieną kartą per parą. Tokios dozės negalima gauti vartojant šias 150 miligramų tabletes. Tiekiamas kitokio stiprumo PREZISTA.

Vieno karto per parą dozė

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro^a dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų	100 miligramų
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramai	100 miligramų
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų	100 miligramų

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Instrukcijos vaikams

- Vaikai PREZISTA visada turi vartoti kartu su ritonaviru. Be ritonaviro PREZISTA veikia nepakankamai.
- Vaikas turi vartoti tinkamas PREZISTA ir ritonaviro dozes du kartus arba vieną kartą per parą. Jei skirta vartoti PREZISTA du kartus per parą, vaikas turi vieną dozę išgerti ryte, o kitą vakare. Jūsų vaiko gydytojas paskirs tinkamą dozavimo planą Jūsų vaikui.
- Vaikas turi vartoti PREZISTA kartu su maistu. Be maisto vartojamas PREZISTA veikia nepakankamai. Maisto rūšis nesvarbi.
- Vaikas turi nuryti tabletes užsigėrdamas gėrimu, pavyzdžiui, vandeniu ar pienu.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys gydytojas)

Jums prireiks kitokios PREZISTA dozės, kurios neįmanoma gauti, vartojant šias 150 miligramų tabletes. Tiekiamos kitokio stiprumo PREZISTA tabletės.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys gydytojas)

Dozė gali būti:

- 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą; ARBA
- 800 miligramų PREZISTA (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA, arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA) kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą. PREZISTA 400 miligramų ir 800 miligramų tabletės vartojamos tik pagal dozavimo po 800 miligramų vieną kartą per parą planą.

Pasitarkite su gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Instrukcijos suaugusiesiems

- Visada vartokite PREZISTA kartu su ritonaviru. Be ritonaviro PREZISTA veikia nepakankamai.
- Ryte vartokite 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro.
- Vakare vartokite 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro.
- Vartokite PREZISTA valgdami. Be maisto PREZISTA veikia nepakankamai. Maisto rūšis nėra svarbu.
- Nurydami tabletes kuo nors užgerkite, pavyzdžiui, vandeniu arba pienu.
- PREZISTA 75 miligramų ir 150 miligramų tabletės ir 100 miligramų viename mililitre geriamoji suspensija sukurtos vaikams, bet kai kuriais atvejais gali būti vartojamos ir suaugusiųjų.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas



Plastiko buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite užsukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

Ką daryti pavartojus per didelę PREZISTA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti PREZISTA

Jei tai pastebėjote **ne vėliau kaip po 6 valandų**, išgerkite pamirštą dozę nedelsiant. Visada vartokite tabletes kartu su ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 6 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartoję PREZISTA kartu su ritonaviru vemiate

Jeigu po vaisto pavartojimo **per 4 val.** vemiate, kitą PREZISTA vartojamo su ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaisto pavartojimo vemiate praėjus **daugiau kaip 4 val.**, Jums nereikia vartoti kitos PREZISTA vartojamo su ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Jeigu abejojate, ką daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenustokite vartoti PREZISTA nepasitarę su gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję PREZISTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradedant vartoti PREZISTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Išbėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos išbėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomai. Atsiradus išbėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą PREZISTA.

Kitas svarbus sunkus šalutinis poveikis buvo diabetas (pranešta dažnai) ir kasos uždegimas (pranešta nedažnai).

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas ar pilvo įtempimas, nevirškinimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Galvos skausmas, nuovargis, svaigulys, mieguistumas, tirpulis, rankų ar kojų dilgčiojimas ar skausmas, jėgų neturėjimas, negalėjimas užmigti.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūtinės skausmas, elektrokardiogramos pokyčiai, dažnas širdies plakimas.
- Odos jautrumo susilpnėjimas ar išnykimas, dilgsėjimas ir dilgčiojimas, dėmesio sutrikimas, atminties nebuvimas, pusiausvyros sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas.
- Skrandžio ar burnos uždegimas, rėmuo, žagsėjimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, raugėjimas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas, akmenys inkstuose, negalėjimas pasišlapinti, dažnas arba gausus šlapinimasis, kartais naktį.
- Dilgėlinė, sunkus odos ir kitų audinių (dažniausiai lūpų ar akių) patinimas, egzema, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, spuogai, žvynelinė, nagų spalvos pokyčiai.
- Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis ar silpnumas, galūnės skausmas, osteoporozė.
- Skydliaukės funkcijos sulėtėjimas. Tai gali rodyti kraujo tyrimai.
- Kraujospūdžio padidėjimas, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą.
- Akių paraudimas ir sausumas.
- Karščiavimas, apatinių galūnių tinimas dėl skysčių kaupimosi, negalavimas, dirglumas, skausmas.
- Infekcijos simptomai, paprastoji pūslelinė.
- Erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas.
- Miego sutrikimai, mieguistumas, depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio susilpnėjimas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS [sunkus išbėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veiso ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams].
- Širdies priepuolis, retas širdies plakimas, širdies plakimo jutimas.
- Regėjimo sutrikimas.
- Šaltkrėtis, nenormalūs jutimai.
- Sumišimo jutimas ar orientacijos sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas.
- Apalpinimas, epilepsijos priepuoliai, skonio pojūčio pokyčiai arba išnykimas.
- Burnos opos, vėmimas krauju, lūpų uždegimas, lūpų džiūvimas, liežuvio apnašos.
- Skystos išskyros iš nosies.
- Odos pažaida, odos sausumas.
- Raumenų ar sąnarių sąstingis, sąnarių skausmas, pasireiškiantis su ar be uždegimo.
- Kai kurių kraujo ląstelių ar cheminės sudėties rodmenų pokyčiai, kurie gali būti matomi atlikus kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas apie tai paaiškins. Tokie pokyčiai gali būti: kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas.
- Darunaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso PREZISTA, vaistams nuo ŽIV. Tai:

- raumenų skausmas, jautrumas ir silpnumas. Kartais šie raumenų sutrikimai gali būti sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi

V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti PREZISTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

PREZISTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra darunaviras. Kiekvienoje tabletėje yra 150 miligramų darunaviro (etanolato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, krospovidonas, magnio stearatas. Tablečių dengiančios plėvelės sudėtis: polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas.

PREZISTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengta baltos spalvos ovali tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta TMC, o kitoje – 150.

Plastiko buteliuke yra 240 tablečių.

Be to, tiekiamos PREZISTA 75 miligramų, 400 miligramų, 600 miligramų ir 800 miligramų plėvele dengtos tabletės ir 100 miligramų mililitre geriamoji suspensija.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

PREZISTA 400 mg plėvele dengtos tabletės darunaviras (*darunavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA
3. Kaip vartoti PREZISTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PREZISTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas

Kas yra PREZISTA?

PREZISTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos darunaviro. PREZISTA yra antiretrovirusinis vaistas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei. PREZISTA veikia mažindamas žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) kiekį organizme. Tai stiprina imuninę sistemą ir mažina su ŽIV infekcija susijusių ligų pavojų.

Kam jis vartojamas?

PREZISTA 400 miligramų tablete gydomi suaugusieji ir 3 metų ir vyresni vaikai, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų, užsikrėtę ŽIV,

- kurie anksčiau negydyti antiretrovirusiniais vaistais;
- kai kurie pacientai, kurie anksčiau gydyti antiretrovirusiniais vaistais (tai nustatys gydytojas).

PREZISTA būtina vartoti kartu su maža kobicistato arba ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA

PREZISTA vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** darunavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba kobicistatui, arba ritonavirui;
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Avanafilis</i>	Gydomi erekcijos sutrikimai.
<i>Astemizolas</i> ar <i>terfenadinas</i>	Gydomi alergijos simptomai.
<i>Triazolamas</i> ir <i>geriamasis</i> (per burną vartojamas) <i>midazolamas</i>	Padedą užmigti ir (arba) slopina nerimą.
<i>Cisapridas</i>	Gydamos tam tikros skrandžio būklės.
<i>Kolchicinas</i> (jeigu <i>Jums yra inkstų ir (arba) kepenų veiklos sutrikimų</i>)	Gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė.
<i>Lurazidonas</i> , <i>pimozidas</i> , <i>kvetiapinas</i> ar <i>sertindolas</i>	Gydomi psichikos sutrikimai.
<i>Skalsių alkaloidai</i> , pavyzdžiui, <i>ergotaminas</i> , <i>dihidroergotaminas</i> , <i>ergonovinas</i> ir <i>metilergonovinas</i> .	Gydomas migrenos tipo galvos skausmas.
<i>Amjodaronas</i> , <i>bepridilis</i> , <i>dronedaronas</i> , <i>ivabradinas</i> , <i>chinidinas</i> , <i>ranolazinas</i>	Gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pavyzdžiui, nenormalus širdies plakimas.
<i>Lovastatinas</i> , <i>simvastatinas</i> ir <i>lomitapidas</i>	Mažina cholesterolio koncentraciją.
<i>Rifampicinas</i>	Gydamos kai kurios infekcijos, pavyzdžiui, tuberkuliozė.
<i>Lopinaviro</i> / <i>ritonaviro</i> derinys	Šis vaistas nuo ŽIV priklauso tai pačiai vaistų grupei, kaip PREZISTA.
<i>Elbasviras</i> / <i>grazopreviras</i>	Hepatito C infekcijai gydyti.
<i>Alfuzozinas</i>	Gydomas priešinės liaukos padidėjimas.
<i>Sildenafilis</i>	Padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti.
<i>Tikagreloras</i>	Padedą sumažinti trombocitų sukibimą, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis.
<i>Naloksegolas</i>	Gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas.
<i>Dapoksetinas</i>	Gydoma priešlaikinė ejakuliacija.
<i>Domperidonas</i>	Gydomas pykinimas ir vėmimas.

Nevartokite PREZISTA kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti PREZISTA.

PREZISTA neišgydo ŽIV infekcijos.

Asmenys, vartojantys PREZISTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems PREZISTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali tapti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis gydytoją.

PREZISTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms išbėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei kiekvieną iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui apie savo būklę PRIEŠ pradedant gydymą ir GYDYMO METU

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti PREZISTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. PREZISTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pavyzdžiui, limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kartais netrukus po to, kai pradedama gydyti nuo

- įsisenėjusios ŽIV infekcijos, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusios infekcijos. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.
- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
 - Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. PREZISTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
 - Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
 - Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio aprūpinimo krauju). Gydymo antiretrovirusinių vaistų deriniu trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos slopinimas, didesnis kūno masės indeksas kartu su kitais yra rizikos faktoriai tokiai ligai išsivystyti. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais (ypač klubo, kelio ir peties sąnariuose) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviemas pacientams

PREZISTA vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite gydytis PREZISTA.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

PREZISTA 400 miligramų tablečių negalima vartoti jaunesniems nei 3 metų vaikams, kurie sveria mažiau kaip 40 kilogramų.

Kiti vaistai ir PREZISTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su PREZISTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

Daugumoje atvejų PREZISTA galima derinti su kitai grupei priklausančiais vaistais nuo ŽIV infekcijos [t.y. NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), NNATI (nenukležozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), CCR5 antagonistais ir FI (fuzijos inhibitoriais)]. Galimybė vartoti PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro derinį su kitais PI (proteazės inhibitoriais) nebuvo ištirta su visais PI, o minėtą derinį draudžiama vartoti su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

PREZISTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *fenobarbitalį, fenitoiną* (vaistus nuo priepuolių);
- *deksametazoną* (kortikosteroidą);
- *efavirenzą* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *rifapentiną, rifabutiną* (vaistus, kai kurioms infekcijoms gydyti, tokioms kaip tuberkuliozė);
- *sakvinavirą* (ŽIV infekcijai gydyti).

Jei vartojate PREZISTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, diltiazemą, dizopiramidą, karvedilolį, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nifedipiną, nikardipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *apiksabaną, dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydymasis ar šalutinis poveikis;
- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. PREZISTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;
- *etinilestradiolį / drospirenoną*. PREZISTA gali didinti drospirenono sukeltą kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti Jums yra tinkamiausias;
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *ciklosporiną, everolimą, takrolimą, sirolimą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis.
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijoms, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijsaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, everolimą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (vaistus erekcijos disfunkcijai arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam plaučių arterine hipertenzija, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui malšinti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (uroliginiams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba PREZISTA gydymasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, varfariną* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilį* (injekcinius stiprius ir trumpai veikiančius nuskausminamuosius vaistus, kurie yra vartojami chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo širdies sutrikimo);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *itrakonazolą, izavukonazolą, flukonazolą, pozakonazolą, klotrimazolą* (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti). Vorikonazolą galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertraliną, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *metadoną* (priklausomybei nuo opiatų gydyti);
- *karbamazepiną, klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių ar tam tikro nervinio skausmo);
- *kolchiciną* (podagrai ar šeiminei Viduržemio jūros karštligi gydyti);
- *bozentaną* (padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);

- *bupironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, kaip injekciją vartojamą midazolamą, zolpidemą* (raminamuosius vaistus);
- *perfenaziną, risperidoną, tioridaziną* (psichinėms būklėms gydyti);
- *metforminą* (2 tipo diabetui gydyti).

Šis vaistų sąrašas **nėra** baigtinis. Pasakykite sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

PREZISTA vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti PREZISTA“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. PREZISTA su ritonaviru nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti nurodė gydytojas. Nėštumo laikotarpiu moterims PREZISTA su kobicistatu vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterys, jeigu jos vartoja PREZISTA, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ir vairuoti negalima, jeigu pavartojus PREZISTA, juntamas galvos svaigimas.

PREZISTA tabletėse yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

PREZISTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti PREZISTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti PREZISTA ir kobicistatą arba ritonavirą.

Pradėjus gydymą, dozės, vaisto formą keisti arba gydymo nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

PREZISTA 400 miligramų tabletės tinka vartoti tik pagal 800 miligramų dozavimo vieną kartą per parą planą.

Dozė suaugusiems, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (ją nustatys gydytojas)
Įprasta PREZISTA dozė yra 800 miligramų (2 tabletės, kurių sudėtyje yra 400 miligramų PREZISTA, arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA) vieną kartą per parą.

Turite vartoti PREZISTA kiekvieną dieną kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro doze ir maistu. PREZISTA negali veikti tinkamai, jeigu vartojamas be kobicistato arba ritonaviro ir maisto. 30 minučių prieš PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro vartojimą turite pavalgyti ar užkąsti. Kokį maistą valgyti, nėra svarbu. Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro.

Instrukcijos suaugusiems

- Gerkite po dvi 400 miligramų tabletes tuo pačiu metu vieną kartą per parą kiekvieną dieną.
- PREZISTA visada vartokite kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro.
- PREZISTA vartokite kartu su maistu.

- Tabletę nurykite užsigerdami, pavyzdžiui, vandeniui ar pienu.
- Kitą vaistą nuo ŽIV kartu su PREZISTA ir kobicistatu arba ritonaviru vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.
- PREZISTA 100 miligramų viename mililitre geriamoji suspensija buvo sukurta vaikams, bet kai kuriais atvejais gali būti vartojama ir suaugusiųjų.

Dozė suaugusiems, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (ją nustatys gydytojas)

Dozė gali būti:

- 800 miligramų PREZISTA (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA, arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA) kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą;
ARBA
- 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą.

Pasitarkite su gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Su ritonaviru vartojama dozė 3 metų ir vyresniems vaikams ir su kobicistatu vartojama dozė 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų ir kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (ją nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

- Įprastinė PREZISTA dozė yra 800 miligramų (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA), kartu su 100 miligramų ritonaviro arba 150 miligramų kobicistato vieną kartą per parą.

Su ritonaviru vartojama dozė 3 metų ir vyresniems vaikams ir su kobicistatu vartojama dozė 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų ir kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (ją nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Dozė gali būti:

- 800 miligramų PREZISTA (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA ar 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA), kartu su 100 miligramų ritonaviro arba 150 miligramų kobicistato vieną kartą per parą.
ARBA
- 600 miligramų PREZISTA, kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą.

Pasitarkite su gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Vartojimo su ritonaviru instrukcijos 3 metų ir vyresniems vaikams ir vartojimo su kobicistatu instrukcijos 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria daugiau kaip 40 kilogramų

- Vartoti 800 miligramų PREZISTA (2 tabletes, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA ar 1 tabletę, kurioje yra 800 miligramų of PREZISTA) iš karto (vieną kartą per parą) kiekvieną dieną.
- Vartoti PREZISTA visada kartu su 100 miligramų ritonaviro arba su 150 miligramų kobicistato.
- Vartoti PREZISTA kartu su maistu.
- Nuryti visą tabletę užsigeriant gėrimu, pavyzdžiui, vandeniui ar pienu.
- Vartoti kitus paskirtus vaistus nuo ŽIV, kurie vartojami kartu su PREZISTA ir ritonaviru arba kobicistatu kaip rekomendavo gydytojas.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas



Plastiko buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite užsukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

Ką daryti pavartojus per didelę PREZISTA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti PREZISTA

Jei tai pastebėjote **ne vėliau kaip po 12 valandų**, išgerkite pamirštą dozę nedelsiant. Visada vartokite tabletes kartu su kobicistatu arba ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 12 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartoję PREZISTA kartu su kobicistatu ar ritonaviru vemiate

Jeigu po vaisto pavartojimo **per 4 val.** vemiate, kitą PREZISTA vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaisto pavartojimo vemiate praėjus **daugiau kaip 4 val.**, Jums nereikia vartoti kitos PREZISTA vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Jeigu abejojate, ką daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenustokite vartoti PREZISTA nepasitarę su gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję PREZISTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradedant vartoti PREZISTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Išbėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos išbėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomas. Atsiradus išbėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą PREZISTA.

Kitas svarbus sunkus šalutinis poveikis buvo diabetas (pranešta dažnai) ir kasos uždegimas (pranešta nedažnai).

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas ar pilvo įtempimas, nevirškinimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Galvos skausmas, nuovargis, svaigulys, mieguistumas, tirpulis, rankų ar kojų dilgčiojimas ar skausmas, jėgų neturėjimas, negalėjimas užmigti.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūtinės skausmas, elektrokardiogramos pokyčiai, dažnas širdies plakimas.
- Odos jautrumo susilpnėjimas ar išnykimas, dilgsėjimas ir dilgčiojimas, dėmesio sutrikimas, atminties nebuvimas, pusiausvyros sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas.
- Skrandžio ar burnos uždegimas, rėmuo, žagsėjimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, raugėjimas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas, akmenys inkstuose, negalėjimas pasišlapinti, dažnas arba gausus šlapinimasis, kartais naktį.
- Dilgėlinė, sunkus odos ir kitų audinių (dažniausiai lūpų ar akių) patinimas, egzema, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, spuogai, žvynelinė, nagų spalvos pokyčiai.
- Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis ar silpnumas, galūnės skausmas, osteoporozė.
- Skydliaukės funkcijos sulėtėjimas. Tai gali rodyti kraujo tyrimai.
- Kraujospūdžio padidėjimas, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą.
- Akių paraudimas ir sausumas.
- Karščiavimas, apatinių galūnių tinimas dėl skysčių kaupimosi, negalavimas, dirglumas, skausmas.
- Infekcijos simptomai, paprastoji pūslelinė.
- Erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas.
- Miego sutrikimai, mieguistumas, depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio susilpnėjimas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS [sunkus išbėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veiso ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams].
- Širdies priepuolis, retas širdies plakimas, širdies plakimo jutimas.
- Regėjimo sutrikimas.
- Šaltkrėtis, nenormalūs jutimai.
- Sumišimo jutimas ar orientacijos sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas.
- Apalpimas, epilepsijos priepuoliai, skonio pojūčio pokyčiai arba išnykimas.
- Burnos opos, vėmimas krauju, lūpų uždegimas, lūpų džiūvimas, liežuvio apnašos.
- Skystos išskyros iš nosies.
- Odos pažaida, odos sausumas.
- Raumenų ar sąnarių sąstingis, sąnarių skausmas, pasireiškiantis su ar be uždegimo.
- Kai kurių kraujo ląstelių ar cheminės sudėties rodmenų pokyčiai, kurie gali būti matomi atlikus kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas apie tai paaiškins. Tokie pokyčiai gali būti: kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas.
- Daronaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso PREZISTA, vaistams nuo ŽIV. Tai:

- raumenų skausmas, jautrumas ir silpnumas. Kartais šie raumenų sutrikimai gali būti sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti PREZISTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

PREZISTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra darunaviras. Kiekvienoje tabletėje yra 400 miligramų darunaviro (etanolato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kros повідonas, magnio stearatas. Tablečių dengiančios plėvelės sudėtis: polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas, saulėlydžio geltonasis FCF (E110).

PREZISTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengta šviesiai oranžinės spalvos ovali tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta TMC, o kitoje – 400MG. Plastiko buteliuke yra 60 tablečių.

Be to, tiekiamos PREZISTA 75 miligramų, 150 miligramų, 600 miligramų ir 800 miligramų plėvele dengtos tabletės ir 100 miligramų mililitre geriamoji suspensija.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

PREZISTA 600 mg plėvele dengtos tabletės darunaviras (*darunavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA
3. Kaip vartoti PREZISTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PREZISTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas

Kas yra PREZISTA?

PREZISTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos darunaviro. PREZISTA yra antiretrovirusinis vaistas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei. PREZISTA veikia mažindamas žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) kiekį organizme. Tai stiprina imuninę sistemą ir mažina su ŽIV infekcija susijusių ligų pavojų.

Kam jis vartojamas?

PREZISTA gydomi antiretrovirusiniais vaistais jau gydyti suaugusieji ir 3 metų bei vyresni vaikai, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kg, užsikrėtę ŽIV.

PREZISTA būtina vartoti kartu su maža ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA

PREZISTA vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** darunavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba ritonavirui;
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Avanafilis</i>	Gydomi erekcijos sutrikimai.
<i>Astemizolas</i> ar <i>terfenadinas</i>	Gydomi alergijos simptomai.
<i>Triazolamas</i> ir <i>geriamasis</i> (per burną vartojamas)	Padedą užmigti ir (arba) slopina nerimą.

<i>midazolamas</i>	
<i>Cisapridas</i>	Gydamos tam tikros skrandžio būklės.
<i>Kolchicinas (jeigu Jums yra inkstų ir (arba) kepenų veiklos sutrikimų)</i>	Gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė.
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas ar sertindolas</i>	Gydomi psichikos sutrikimai.
<i>Skalsių alkaloidai, pavyzdžiui, ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas.</i>	Gydomas migrenos tipo galvos skausmas.
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	Gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pavyzdžiui, nenormalus širdies plakimas.
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	Mažina cholesterolio koncentraciją.
<i>Rifampicinas</i>	Gydamos kai kurios infekcijos, pavyzdžiui, tuberkuliozė.
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	Šis vaistas nuo ŽIV priklauso tai pačiai vaistų grupei, kaip PREZISTA.
<i>Elbasviras / grazopreviras</i>	Hepatito C infekcijai gydyti.
<i>Alfuzozinas</i>	Gydomas priešinės liaukos padidėjimas.
<i>Sildenafilis</i>	Padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti.
<i>Tikagreloras</i>	Padeda sumažinti trombotų sukibimą, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis.
<i>Naloksegolas</i>	Gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas.
<i>Dapoksetinas</i>	Gydoma priešlaikinė ejakuliacija.
<i>Domperidonas</i>	Gydomas pykinimas ir vėmimas.

Nevartokite PREZISTA kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti PREZISTA.

PREZISTA neišgydo ŽIV infekcijos.

Asmenys, vartojantys PREZISTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems PREZISTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali būti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

PREZISTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms išbėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei kiekvieną iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui apie savo būklę PRIEŠ pradedant gydymą ir GYDYMO METU

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti PREZISTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. PREZISTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pavyzdžiui, limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kartais netrukus po to, kai pradedama gydyti nuo įsisenėjusios ŽIV infekcijos, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusios infekcijos. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.

- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. PREZISTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio aprūpinimo krauju). Gydymo antiretrovirusinių vaistų deriniu trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos slopinimas, didesnis kūno masės indeksas kartu su kitais yra rizikos faktoriai tokiai ligai išsivystyti. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais (ypač klubo, kelio ir peties sąnariuose) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviems pacientams

PREZISTA vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite gydytis PREZISTA.

Vaikams

PREZISTA netinkamas jaunesniems kaip 3 metų ar sveriantiems mažiau kaip 15 kg vaikams.

Kiti vaistai ir PREZISTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su PREZISTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

Daugumoje atvejų PREZISTA galima derinti su kitai grupei priklausančiais vaistais nuo ŽIV infekcijos [t.y. NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), NNATI (nenukležidininiais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), CCR5 antagonistais ir FI (fuzijos inhibitoriais)]. Galimybė vartoti PREZISTA ir ritonaviro derinį su kitais PI (proteazės inhibitoriais) nebuvo ištirta su visais PI, o minėtą derinį draudžiama vartoti su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

PREZISTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *fenobarbitalį, fenitoiną* (vaistus nuo priepuolių);
- *deksametazoną* (kortikosteroidą);
- *efavirenzą* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *rifapentiną, rifabutiną* (vaistus, kai kurioms infekcijoms gydyti, tokioms kaip tuberkuliozė);
- *sakvinavirą* (ŽIV infekcijai gydyti).

Jei vartojate PREZISTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, diltiazemą, dizopiramidą, karvedilolį, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nifedipiną, nikardipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *apiksabaną, dabigatraną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydymasis ar šalutinis poveikis;

- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. PREZISTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;
- *etinilestradiolį / drospirenoną*. PREZISTA gali didinti drospirenono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti Jums yra tinkamiausias;
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *ciklosporiną, everolimuzą, takrolimuzą, sirolimuzą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis.
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijoms, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireiškė kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijsaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, everolimuzą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (vaistus erekcijos disfunkcijai arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam plaučių arterine hipertenzija, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui malšinti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba PREZISTA gydymasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, varfariną* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilį* (injekcinius stiprius ir trumpai veikiančius nuskausminamuosius vaistus, kurie yra vartojami chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo širdies sutrikimo);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *itrakonazolą, izavukonazolą, flukonazolą, pozakonazolą, klotrimazolą* (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti). Vorikonazolą galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertralinę, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *metadoną* (priklausomybei nuo opijsaus gydyti);
- *karbamazepiną, klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių ar tam tikro nervinio skausmo);
- *kolchiciną* (podagrai ar šeiminei Viduržemio jūros karštligi gydyti);
- *bozentaną* (padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, kaip injekciją vartojamą midazolamą, zolpidemą* (raminamuosius vaistus);
- *perfenaziną, risperidoną, tioridaziną* (psichinėms būklėms gydyti).

Šis vaistų sąrašas **nėra** baigtinis. Pasakykite sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

PREZISTA vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti PREZISTA“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. PREZISTA su ritonaviru nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti nurodė gydytojas. Nėštumo laikotarpiu moterims PREZISTA su kobicistatu vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterys, jeigu jos vartoja PREZISTA, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ir vairuoti negalima, jeigu pavartojus PREZISTA, juntamas galvos svaigimas.

PREZISTA tabletėse yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

PREZISTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti PREZISTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti PREZISTA ir ritonavirą.

Pradėjus gydymą, dozę, vaisto formą keisti ar gydymą nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (jā nustatys gydytojas)

Jums prireiks kitokios PREZISTA dozės, kurios neįmanoma gauti, vartojant šias 600 mg tabletes.

Tiekiamos kitokio stiprumo PREZISTA tabletės.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (jā nustatys gydytojas)

Dozė gali būti:

- 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą; ARBA
- 800 miligramų PREZISTA (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA, arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA) kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą. PREZISTA 400 miligramų ir 800 miligramų tabletės vartojamos tik pagal dozavimo po 800 miligramų vieną kartą per parą planą.

Pasitarkite su gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Instrukcijos suaugusiesiems

- Visada vartokite PREZISTA kartu su ritonaviru. Be ritonaviro PREZISTA veikia nepakankamai.
- Ryte vartokite vieną 600 miligramų PREZISTA tabletę kartu su 100 miligramų ritonaviro.
- Vakare vartokite vieną 600 miligramų PREZISTA tabletę kartu su 100 miligramų ritonaviro.
- Vartokite PREZISTA valgydami. Be maisto PREZISTA veikia nepakankamai. Maisto rūšis nėra svarbu.
- Nurydami tabletes kuo nors užgerkite, pavyzdžiui, vandeniu arba pienu.
- PREZISTA 75 miligramų ir 150 miligramų tabletės ir 100 miligramų viename mililitre geriamoji suspensija sukurtos vaikams, bet kai kuriais atvejais gali būti vartojamos ir suaugusiųjų.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią vieno karto per parą dozę pagal vaiko kūno svorį apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę). Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiesiems, t. y. 800 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą.

Gydytojas nurodys, kiek PREZISTA tablečių ir kiek ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas.

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro ^a dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų	100 miligramų
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramai	100 miligramų
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų	100 miligramų

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Dozė 3 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 15 kilogramų, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (jį nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Tikslią vieno karto per parą dozę pagal vaiko kūno svorį apskaičiuos gydytojas (žr. toliau esančią lentelę). Gydytojas nupręs, ar vaikui tinkamiausia dozė yra vieną kartą per parą, ar du kartus per parą. Ši dozė negali būti didesnė už rekomenduojamą suaugusiesiems, t. y. 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą arba 800 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą. Gydytojas nurodys, kiek PREZISTA tablečių ir kiek ritonaviro (kapsulių, tablečių ar tirpalo) turi išgerti vaikas. Tiekiamos mažesnio stiprumo tabletės, kad būtų galima tinkamai vartoti vaistą pagal dozavimo planą. Tiekiamas ir PREZISTA geriamoji suspensija. Jūsų gydytojas nustatys, ar vaikui geriau tinka PREZISTA geriamoji suspensija, ar tabletės.

Dviejų kartų per parą dozė

Svoris	Vienoje dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	375 miligramai PREZISTA + 50 miligramų ritonaviro du kartus per parą
Nuo 30 iki 40 kilogramų	450 miligramų PREZISTA + 60 miligramų ritonaviro du kartus per parą
Daugiau kaip 40 kilogramų*	600 miligramų PREZISTA + 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą

* 12 metų ar vyresniems vaikams ir sveriantiems ne mažiau kaip 40 kilogramų Jūsų vaiko gydytojas nustatys, ar galima vartoti PREZISTA 800 miligramų dozę vieną kartą per parą. Tokios dozės negalima gauti vartojant 600 miligramų tabletes. Tiekiamas kitokio stiprumo PREZISTA.

Vieno karto per parą dozė

Svoris	Vienoje PREZISTA dozėje yra	Vienoje ritonaviro ^a dozėje yra
Nuo 15 iki 30 kilogramų	600 miligramų	100 miligramų
Nuo 30 iki 40 kilogramų	675 miligramai	100 miligramų
Daugiau nei 40 kilogramų	800 miligramų	100 miligramų

^a geriamasis ritonaviro tirpalas: 80 miligramų mililitre.

Instrukcijos vaikams

- Vaikai PREZISTA visada turi vartoti kartu su ritonaviru. Be ritonaviro PREZISTA veikia nepakankamai.
- Vaikas turi vartoti tinkamas PREZISTA ir ritonaviro dozes du kartus arba vieną kartą per parą. Jei skirta vartoti PREZISTA du kartus per parą, vaikas turi vieną dozę išgerti ryte, o kitą vakare. Jūsų vaiko gydytojas paskirs tinkamą dozavimo planą Jūsų vaikui.
- Vaikas turi vartoti PREZISTA kartu su maistu. Be maisto vartojamas PREZISTA veikia nepakankamai. Maisto rūšis nesvarbi.
- Vaikas turi nuryti tabletes užsigerdamas gėrimu, pavyzdžiui, vandeniu ar pienu.

- PREZISTA 75 miligramų ir 150 miligramų tabletės ir 100 miligramų viename mililitre geriamoji suspensija sukurtos vaikams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, bet tam tikrais atvejais gali būti taip pat vartojamos.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas



Plastiko buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite užsukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

Ką daryti pavartojus per didelę PREZISTA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti PREZISTA

Jei tai pastebėjote **ne vėliau kaip po 6 valandų**, išgerkite pamirštą dozę nedelsiant. Visada vartokite tabletes kartu su ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 6 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartoję PREZISTA kartu su ritonaviru vemiate

Jeigu po vaisto pavartojimo **per 4 val.** vemiate, kitą PREZISTA vartojamo su ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaisto pavartojimo vemiate praėjus **daugiau kaip 4 val.**, Jums nereikia vartoti kitos PREZISTA vartojamo su ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Jeigu abejojate, ką daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenustokite vartoti PREZISTA nepasitarę su gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję PREZISTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradėdant vartoti PREZISTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Išbėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos išbėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomai. Atsiradus išbėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą PREZISTA.

Kitas svarbus sunkus šalutinis poveikis buvo diabetas (pranešta dažnai) ir kasos uždegimas (pranešta nedažnai).

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas ar pilvo įtempimas, nevirškinimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Galvos skausmas, nuovargis, svaigulys, mieguistumas, tirpulis, rankų ar kojų dilgčiojimas ar skausmas, jėgų neturėjimas, negalėjimas užmigti.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūtinės skausmas, elektrokardiogramos pokyčiai, dažnas širdies plakimas.
- Odos jautrumo susilpnėjimas ar išnykimas, dilgsėjimas ir dilgčiojimas, dėmesio sutrikimas, atminties nebuvimas, pusiausvyros sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas.
- Skrandžio ar burnos uždegimas, rėmuo, žagsėjimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, raugėjimas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas, akmenys inkstuose, negalėjimas pasišlapinti, dažnas arba gausus šlapinimasis, kartais naktį.
- Dilgėlinė, sunkus odos ir kitų audinių (dažniausiai lūpų ar akių) patinimas, egzema, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, spuogai, žvynelinė, nagų spalvos pokyčiai.
- Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis ar silpnumas, galūnės skausmas, osteoporozė.
- Skydliaukės funkcijos sulėtėjimas. Tai gali rodyti kraujo tyrimai.
- Kraujospūdžio padidėjimas, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą.
- Akių paraudimas ir sausumas.
- Karščiavimas, apatinių galūnių tinimas dėl skysčių kaupimosi, negalavimas, dirglumas, skausmas.
- Infekcijos simptomai, paprastoji pūslelinė.
- Erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas.
- Miego sutrikimai, mieguistumas, depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio susilpnėjimas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS [sunkus išbėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veido ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams].
- Širdies priepuolis, retas širdies plakimas, širdies plakimo jutimas.
- Regėjimo sutrikimas.
- Šaltkrėtis, nenormalūs jutimai.
- Sumišimo jutimas ar orientacijos sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas.
- Apalpimas, epilepsijos priepuoliai, skonio pojūčio pokyčiai arba išnykimas.
- Burnos opos, vėmimas krauju, lūpų uždegimas, lūpų džiūvimas, liežuvio apnašos.
- Skystos išskyros iš nosies.
- Odos pažaida, odos sausumas.
- Raumenų ar sąnarių sąstingis, sąnarių skausmas, pasireiškiantis su ar be uždegimo.
- Kai kurių kraujo ląstelių ar cheminės sudėties rodmenų pokyčiai, kurie gali būti matomi atlikus kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas apie tai paaiškins. Tokie pokyčiai gali būti: kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas.
- Daronaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso PREZISTA, vaistams nuo ŽIV. Tai:

- raumenų skausmas, jautrumas ir silpnumas. Kartais šie raumenų sutrikimai gali būti sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti PREZISTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

PREZISTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra darunaviras. Kiekvienoje tabletėje yra 600 miligramų darunaviro (etanolato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, krospovidonas, magnio stearatas. Tabletę dengiančios plėvelės sudėtis: polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas, saulėlydžio geltonasis FCF (E110).

PREZISTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengta oranžinės spalvos ovali tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta TMC, o kitoje – 600MG. Plastiko buteliuke yra 60 tablečių.

Be to, tiekiamos PREZISTA 75 miligramų, 150 miligramų, 400 miligramų ir 800 miligramų plėvele dengtos tabletės ir 100 miligramų mililitre geriamoji suspensija.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

PREZISTA 800 mg plėvele dengtos tabletės darunaviras (*darunavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA
3. Kaip vartoti PREZISTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PREZISTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra PREZISTA ir kam jis vartojamas

Kas yra PREZISTA?

PREZISTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos darunaviro. PREZISTA yra antiretrovirusinis vaistas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei. PREZISTA veikia mažindamas žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) kiekį organizme. Tai stiprina imuninę sistemą ir mažina su ŽIV infekcija susijusių ligų pavojų.

Kam jis vartojamas?

PREZISTA 800 miligramų tablete gydomi suaugusieji ir vaikai (3 metų ir vyresni, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų), užsikrėtę ŽIV,

- kurie anksčiau negydyti antiretrovirusiniais vaistais;
- kai kurie pacientai, kurie anksčiau gydyti antiretrovirusiniais vaistais (tai nustatys gydytojas).

PREZISTA būtina vartoti kartu su maža kobicistato arba ritonaviro doze ir kitais vaistais nuo ŽIV. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant PREZISTA

PREZISTA vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** darunavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba kobicistatui, arba ritonavirui;
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Avanafilis</i>	Gydomi erekcijos sutrikimai.

<i>Astemizolas ar terfenadinas</i>	Gydomi alergijos simptomai.
<i>Triazolamas ir geriamasis (per burną vartojamas) midazolamas</i>	Padedą užmigti ir (arba) slopina nerimą.
<i>Cisapridas</i>	Gydamos tam tikros skrandžio būklės.
<i>Kolchicinas (jeigu Jums yra inkstų ir (arba) kepenų veiklos sutrikimų)</i>	Gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė.
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas ar sertindolas</i>	Gydomi psichikos sutrikimai.
<i>Skalsių alkaloidai, pavyzdžiui, ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas ir metilergonovinas.</i>	Gydomas migrenos tipo galvos skausmas.
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	Gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pavyzdžiui, nenormalus širdies plakimas.
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	Mažina cholesterolio koncentraciją.
<i>Rifampicinas</i>	Gydamos kai kurios infekcijos, pavyzdžiui, tuberkuliozė.
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	Šis vaistas nuo ŽIV priklauso tai pačiai vaistų grupei, kaip PREZISTA.
<i>Elbasviras / grazopreviras</i>	Hepatito C infekcijai gydyti.
<i>Alfuzozinas</i>	Gydomas priešinės liaukos padidėjimas.
<i>Sildenafilis</i>	Padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti.
<i>Tikagreloras</i>	Padedą sumažinti trombocitų sukibimą, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis.
<i>Naloksegolas</i>	Gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas.
<i>Dapoksetinas</i>	Gydoma priešlaikinė ejakuliacija.
<i>Domperidonas</i>	Gydomas pykinimas ir vėmimas.

Nevartokite PREZISTA kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti PREZISTA.

PREZISTA neišgydo ŽIV infekcijos.

Asmenys, vartojantys PREZISTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems PREZISTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali tapti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

PREZISTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms išbėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei kiekvieną iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui apie savo būklę PRIEŠ pradedant gydymą ir GYDymo METU

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti PREZISTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. PREZISTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pavyzdžiui, limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kartais netrukus po to, kai pradėdama gydyti nuo įsisenėjusios ŽIV infekcijos, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusios

- infekcijos. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.
- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
 - Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. PREZISTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
 - Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
 - Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio aprūpinimo krauju). Gydymo antiretrovirusinių vaistų deriniu trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunkus imuninės sistemos slopinimas, didesnis kūno masės indeksas kartu su kitais yra rizikos faktoriai tokiai ligai išsivystyti. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais (ypač klubo, kelio ir peties sąnariuose) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Senyviems pacientams

PREZISTA vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite gydytis PREZISTA.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

PREZISTA 800 miligramų tablečių negalima vartoti jaunesniems kaip 3 metų vaikams, kurie sveria mažiau kaip 40 kilogramų.

Kiti vaistai ir PREZISTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su PREZISTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „Nevartokite PREZISTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

Daugumoje atvejų PREZISTA galima derinti su kitai grupei priklausančiais vaistais nuo ŽIV infekcijos [t.y. NATI (nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), NNATI (nenukležidininiais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais), CCR5 antagonistais ir FI (fuzijos inhibitoriais)]. Galimybė vartoti PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro derinį su kitais PI (proteazės inhibitoriais) nebuvo ištirta su visais PI, o minėtą derinį draudžiama vartoti su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

PREZISTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *fenobarbitalį, fenitoiną* (vaistus nuo priepuolių);
- *deksametazoną* (kortikosteroidą);
- *efavirenzą* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *rifapentiną, rifabutiną* (vaistus, kai kurioms infekcijoms gydyti, tokioms kaip tuberkuliozė);
- *sakvinavirą* (ŽIV infekcijai gydyti).

Jei vartojate PREZISTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, diltiazemą, dizopiramidą, karvedilolį, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nifedipiną, nikardipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;

- *apiksabaną, dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopido­gre­lį* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydomasis ar šalutinis poveikis;
- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. PREZISTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;
- *etinilestradiolį / drospironą*. PREZISTA gali didinti drospirono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti jums yra tinkamiausias;
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *ciklosporiną, everolimusą, takrolimusą, sirolimusą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydomasis ar šalutinis poveikis.
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budesonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijoms, astmai, uždegiminėms žarnų ligoms, uždegiminėms odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitoms uždegiminėms ligoms gydyti. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu gydymas negali būti pakeistas kitais vaistais, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opi­jaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, everolimusą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (vaistus erekcijos disfunkcijai arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam plaučių arterine hipertenzija, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui malšinti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba PREZISTA gydomasis ar šalutinis poveikis. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, varfariną* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilį* (injekcinius stiprius ir trumpai veikiančius nuskausminamuosius vaistus, kurie yra vartojami chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo širdies sutrikimo);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *itrakonazolą, izavukonazolą, flukonazolą, pozakonazolą, klotrimazolą* (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti). Vorikonazolą galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertraliną, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *metadoną* (priklausomybei nuo opi­atų gydyti);
- *karbamazepiną, klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių ar tam tikro nervinio skausmo);
- *kolchiciną* (podagrai ar šeiminei Viduržemio jūros karštligei gydyti);
- *bozentaną* (padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, kaip injekciją vartojamą midazolamą, zolpidemą* (raminamuosius vaistus);
- *perfenaziną, risperidoną, tioridaziną* (psichinėms būklėms gydyti);
- *metforminą* (2 tipo diabetui gydyti).

Šis vaistų sąrašas **nėra** baigtinis. Pasakykite sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

PREZISTA vartojimas su maistu ir gėrimais

Žr. 3 skyrių „Kaip vartoti PREZISTA“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. PREZISTA su ritonaviru nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti nurodė gydytojas. Nėštumo laikotarpiu moterims PREZISTA su kobicistatu vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterims, jeigu jos vartoja PREZISTA, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ir vairuoti negalima, jeigu pavartojus PREZISTA, juntamas galvos svaigimas.

PREZISTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti PREZISTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro.

Pradėjus gydymą, dozės, vaisto formą keisti arba gydymo nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

PREZISTA 800 miligramų tabletės skirtos vartoti tikvieną kartą per parą.

Dozė suaugusiems, kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (ją nustatys gydytojas)
Įprasta PREZISTA dozė yra 800 miligramų (2 tabletės, kurių sudėtyje yra 400 miligramų PREZISTA, arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA) vieną kartą per parą.

Turite vartoti PREZISTA kiekvieną dieną kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro doze ir maistu. PREZISTA negali veikti tinkamai, jeigu vartojamas be kobicistato arba ritonaviro ir maisto. 30 minučių prieš PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro vartojimą turite pavalgyti ar užkąsti. Kokį maistą valgyti, nėra svarbu. Net jei pasijutote geriau, be gydytojo leidimo nenustokite vartoti PREZISTA ir kobicistato arba ritonaviro.

Instrukcijos suaugusiems

- Gerkite vieną 800 miligramų tabletę tuo pačiu metu vieną kartą per parą kiekvieną dieną.
- PREZISTA visada vartokite kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro.
- PREZISTA vartokite kartu su maistu.
- Tabletę nurykite užsigerdami, pavyzdžiui, vandeniu ar pienu.
- Kitą vaistą nuo ŽIV kartu su PREZISTA ir kobicistatu arba ritonaviru vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.
- PREZISTA 100 miligramų viename mililitre geriamoji suspensija buvo sukurta vaikams, bet kai kuriais atvejais gali būti vartojama ir suaugusiųjų.

Dozė suaugusiesiems, kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (ją nustatys gydytojas)

Dozė gali būti:

- 800 miligramų PREZISTA (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA, arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA) kartu su 150 miligramų kobicistato arba 100 miligramų ritonaviro vieną kartą per parą;
ARBA
- 600 miligramų PREZISTA kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą.

Pasitarkite su gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Su ritonaviru vartojama dozė 3 metų ir vyresniems vaikams ir su kobicistatu vartojama dozė 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų ir kurie anksčiau nevartojo antiretrovirusinių vaistų (ją nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

- Įprastinė PREZISTA dozė yra 800 miligramų (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA arba 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA), kartu su 100 miligramų ritonaviro arba 150 miligramų kobicistato vieną kartą per parą.

Su ritonaviru vartojama dozė 3 metų ir vyresniems vaikams ir su kobicistatu vartojama dozė 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 40 kilogramų ir kurie anksčiau vartojo antiretrovirusinių vaistų (ją nustatys Jūsų vaiko gydytojas)

Dozė gali būti:

- 800 miligramų PREZISTA (2 tabletės, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA ar 1 tabletė, kurioje yra 800 miligramų PREZISTA), kartu su 100 miligramų ritonaviro arba 150 miligramų kobicistato vieną kartą per parą.
ARBA
- 600 miligramų PREZISTA, kartu su 100 miligramų ritonaviro du kartus per parą.

Pasitarkite su gydytoju, kuri dozė Jums tinka.

Vartojimo su ritonaviru instrukcijos 3 metų ir vyresniems vaikams ir vartojimo su kobicistatu instrukcijos 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria daugiau kaip 40 kilogramų

- Vartoti 800 miligramų PREZISTA (2 tabletes, kuriose yra po 400 miligramų PREZISTA ar 1 tabletę, kurioje yra 800 miligramų of PREZISTA) iš karto (vieną kartą per parą) kiekvieną dieną.
- Vartoti PREZISTA visada kartu su 100 miligramų ritonaviro arba 150 miligramų kobicistato.
- Vartoti PREZISTA kartu su maistu.
- Nuryti visą tabletę užsigeriant gėrimu, pavyzdžiui, vandeniu ar pienu.
- Vartoti kitus paskirtus vaistus nuo ŽIV, kurie vartojami kartu su PREZISTA ir ritonaviru arba kobicistatu kaip rekomendavo gydytojas.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas



Plastiko buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite užsukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

Ką daryti pavartojus per didelę PREZISTA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti PREZISTA

Jei tai pastebėjote **ne vėliau kaip po 12 valandų**, išgerkite pamirštą dozę nedelsiant. Visada vartokite tabletes kartu su kobicistatu arba ritonaviru ir maistu. Jei prisiminėte **po 12 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartoję PREZISTA kartu su kobicistatu ar ritonaviru vemiate

Jeigu po vaisto pavartojimo **per 4 val.** vemiate, kitą PREZISTA vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozę reikia suvartoti valgio metu kuo greičiau. Jeigu po vaisto pavartojimo vemiate praėjus **daugiau kaip 4 val.**, Jums nereikia vartoti kitos PREZISTA vartojamo su kobicistatu arba ritonaviru dozės iki kito įprastinio dozės vartojimo laiko.

Jeigu abejojate, ką daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenustokite vartoti PREZISTA nepasitarę su gydytoju

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję PREZISTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradedant vartoti PREZISTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Odos išbėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Išbėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos išbėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomai. Atsiradus išbėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą PREZISTA.

Kitas svarbus sunkus šalutinis poveikis buvo diabetas (pranešta dažnai) ir kasos uždegimas (pranešta nedažnai).

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viduriavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas ar pilvo įtempimas, nevirškinimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Galvos skausmas, nuovargis, svaigulys, mieguistumas, tirpulys, rankų ar kojų dilgčiojimas ar skausmas, jėgų neturėjimas, negalėjimas užmigti.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūtinės skausmas, elektrokardiogramos pokyčiai, dažnas širdies plakimas.
- Odos jautrumo susilpnėjimas ar išnykimas, dilgsėjimas ir dilgčiojimas, dėmesio sutrikimas, atminties nebuvimas, pusiausvyros sutrikimai.
- Kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas.

- Skrandžio ar burnos uždegimas, rėmuo, žagsėjimas, burnos džiūvimas, nemalonūs pojūčiai pilve, vidurių užkietėjimas, raugėjimas.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas, akmenys inkstuose, negalėjimas pasišlapinti, dažnas arba gausus šlapinimasis, kartais naktį.
- Dilgėlinė, sunkus odos ir kitų audinių (dažniausiai lūpų ar akių) patinimas, egzema, gausus prakaitavimas, prakaitavimas naktį, nuplikimas, spuogai, žvynelinė, nagų spalvos pokyčiai.
- Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis ar silpnumas, galūnės skausmas, osteoporozė.
- Skydliaukės funkcijos sulėtėjimas. Tai gali rodyti kraujo tyrimai.
- Kraujospūdžio padidėjimas, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą.
- Akių paraudimas ir sausumas.
- Karščiavimas, apatinių galūnių tinimas dėl skysčių kaupimosi, negalavimas, dirglumas, skausmas.
- Infekcijos simptomai, paprastoji pūslelinė.
- Erekcijos sutrikimas, krūtų padidėjimas.
- Miego sutrikimai, mieguistumas, depresija, nerimas, nenormalūs sapnai, lytinio potraukio susilpnėjimas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS [sunkus išbėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veiso ar limfmazgių patinimu, eozinofilų (baltųjų kraujo ląstelių rūšis) kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams].
- Širdies priepuolis, retas širdies plakimas, širdies plakimo jutimas.
- Regėjimo sutrikimas.
- Šaltkrėtis, nenormalūs jutimai.
- Sumišimo jutimas ar orientacijos sutrikimas, nuotaikos pokyčiai, nerimastingumas.
- Apalpimas, epilepsijos priepuoliai, skonio pojūčio pokyčiai arba išnykimas.
- Burnos opos, vėmimas krauju, lūpų uždegimas, lūpų džiūvimas, liežuvio apnašos.
- Skystos išskyros iš nosies.
- Odos pažaida, odos sausumas.
- Raumenų ar sąnarių sąstingis, sąnarių skausmas, pasireiškiantis su ar be uždegimo.
- Kai kurių kraujo ląstelių ar cheminės sudėties rodmenų pokyčiai, kurie gali būti matomi atlikus kraujo tyrimus. Jūsų gydytojas apie tai paaiškins. Tokie pokyčiai gali būti: kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas.
- Darnaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso PREZISTA, vaistams nuo ŽIV. Tai:

- raumenų skausmas, jautrumas ir silpnumas. Kartais šie raumenų sutrikimai gali būti sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti PREZISTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

PREZISTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra darunaviras. Kiekvienoje tabletėje yra 800 miligramų darunaviro (etanolato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, krospovidonas, magnio stearatas, hipromeliozė. Tablečių dengiančios plėvelės sudėtis: polivinilo alkoholis – dalinai hidrolizuotas, makrogolis 3350, titano dioksidas (E171), talkas, raudonasis geležies oksidas (E172).

PREZISTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvelė dengta tamsiai raudonos spalvos ovali tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta T, o kitoje – 800. Plastiko buteliuke yra 30 tablečių. PREZISTA 800 miligramų tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra vienas arba trys buteliukai kartoninėje dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Be to, tiekiamos PREZISTA 75 miligramų, 150 miligramų, 400 miligramų ir 600 miligramų plėvelė dengtos tabletės ir 100 miligramų mililitre geriamoji suspensija.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.