

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

PREZISTA 100 mg/ml perorálna suspenzia

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml perorálnej suspenzie obsahuje 100 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

Pomocná látka so známym účinkom: sodná soľ metyl-parahydroxybenzoátu (E219) 3,43 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela až sivobiela nepriehľadná suspenzia

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

PREZISTA podávaná súbežne s nízkou dávkou ritonaviru je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) u dospelých pacientov a pediatrických pacientov od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg (pozri časť 4.2).

PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) (pozri časť 4.2).

Pri rozhodovaní o začatí liečby PREZISTOU užívanou spolu s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru je potrebné dôkladne zvážiť liekovú anamnézu jednotlivého pacienta a schémy mutácií súvisiace s rôznymi agentmi. Používanie PREZISTY má byť odvodené od geno- a fenotypizácie (ak sú dostupné) a liečebnej anamnézy (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu môže začať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV. Po začatí liečby PREZISTOU treba pacientov poučiť, aby nemenili dávku, liekovú formu ani neprerušovali liečbu bez toho, aby sa neporadili so svojím lekárom.

Interakčný profil darunaviru závisí od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Darunavir môže mať preto rôzne kontraindikácie a odporúčania pre súčasne podávané lieky v závislosti od toho, či je zlúčenina posilnená ritonavírom alebo kobicistátom (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

#### Dávkovanie

PREZISTA sa vždy podáva perorálne v kombinácii s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru, ktorý zlepšuje jej farmakokinetiku, a s inými antiretrovirusovými liekmi. Z toho dôvodu je pred začatím kombinovanej liečby PREZISTOU a ritonavírom potrebné prečítať si Súhrn charakteristických vlastností kobicistátu alebo ritonaviru, podľa toho, čo je náležité. Kobicistát nie je indikovaný na užívanie dvakrát denne ani na použitie v pediatrickej populácii vo veku menej ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg.

### *Dospelí pacienti predtým neliečení ART*

Odporúčané dávkovanie je 800 mg jedenkrát denne súčasne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom.

### *Dospelí pacienti liečení ART*

Odporúčané dávkovanie je 600 mg dvakrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a s jedlom.

Dávkovací režim 800 mg jedenkrát denne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom sa môže použiť u pacientov s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami, ale bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM, z angl. darunavir-resistance associated mutations)\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq$  100 buniek  $\times 10^6/l$ .

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

Ak testovanie genotypu HIV-1 nie je k dispozícii, odporúčané dávkovanie je 600 mg PREZISTY dvakrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a s jedlom.

### *Pediatrickí pacienti predtým neliečení ART (vo veku 3 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg)*

Dávka PREZISTY užívaná s ritonavírom alebo kobicistátom a s jedlom u pediatrických pacientov odvodená od ich telesnej hmotnosti sa uvádza v tabuľke nižšie. U detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená dávka kobicistátu, ktorá má byť užitá s PREZISTOU.

<b>Odporúčaná dávka PREZISTY a ritonaviru<sup>a</sup> alebo kobicistátu<sup>b</sup> na liečbu predtým neliečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)</b>	
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka (jedenkrát denne s jedlom)</b>
$\geq 15$ kg až < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedenkrát denne
$\geq 30$ kg až < 40 kg	675 mg (6,8 ml) <sup>c</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedenkrát denne
$\geq 40$ kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedenkrát denne alebo 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tableta) kobicistát <sup>b</sup> jedenkrát denne

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 mg/ml

<sup>b</sup> dospelievajúci vo veku 12 rokov a starší

<sup>c</sup> zaokrúhlené tak, aby to zodpovedalo dávkovaniu suspenzie

### *Pediatrickí pacienti liečení ART (vo veku 3 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg)*

Zvyčajne sa odporúča PREZISTA dvakrát denne súčasne s ritonavírom a s jedlom.

Dávkovanie PREZISTY a ritonaviru alebo kobicistátu jedenkrát denne a s jedlom sa môže použiť u pacientov s predchádzajúcou liečbou antiretrovirotikami, ale bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq$  100 buniek  $\times 10^6/l$ .

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

Dávka PREZISTY užívaná s ritonavírom alebo kobicistátom u pediatrických pacientov odvodená od ich telesnej hmotnosti sa uvádza v tabuľke nižšie. Odporúčaná dávka PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne). Dávka PREZISTY s kobicistátom u dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg je 800/150 mg jedenkrát denne užívaná s jedlom. U detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená dávka kobicistátu, ktorá má byť užitá s PREZISTOU.

<b>Odporúčaná dávka PREZISTY a ritonaviru<sup>a</sup> alebo kobicistátu<sup>b</sup> na liečbu predtým liečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)</b>		
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka (jedenkrát denne s jedlom)</b>	<b>Dávka (dvakrát denne s jedlom)</b>
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedenkrát denne	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir dvakrát denne
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg (6,8 ml) <sup>c</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedenkrát denne	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir dvakrát denne
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir jedenkrát denne alebo 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tableta) kobicistát <sup>b</sup> jedenkrát denne	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir dvakrát denne

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 mg/ml

<sup>b</sup> dospelievajúci vo veku 12 rokov a starší

<sup>c</sup> zaokrúhlené tak, aby to zodpovedalo dávkovaniu suspenzie

U pediatrických pacientov predtým liečených ART sa odporúča testovanie genotypu HIV. Ak testovanie genotypu HIV nie je možné, dávkovanie PREZISTY (užívanej s ritonavírom alebo kobicistátom) jedenkrát denne sa odporúča u pediatrických pacientov, ktorí predtým neužívali HIV proteázové inhibítory, a dávkovanie PREZISTY užívanej s ritonavírom dvakrát denne sa odporúča u pacientov, ktorí predtým užívali HIV proteázové inhibítory.

PREZISTA perorálna suspenzia sa môže použiť u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety lieku PREZISTA. PREZISTA je tiež dostupná ako 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg a 800 mg filmom obalené tablety.

#### *Odporúčanie pri vynechaní dávky*

Toto usmernenie vyplynulo z polčasu darunaviru v prítomnosti kobicistátu alebo ritonaviru a odporúčaného dávkovacieho intervalu približne 12 hodín (dávkovanie dvakrát denne) alebo približne 24 hodín (dávkovanie jedenkrát denne).

- Ak sa liek užíva dvakrát denne: v prípade, že pacient zabudne užiť dávku PREZISTY a/alebo ritonaviru do 6 hodín od doby, kedy liek zvyčajne užíva, treba ho poučiť, že má užiť predpísanú dávku PREZISTY a ritonaviru s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby použitia uplynie viac ako 6 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.
- Ak sa liek užíva jedenkrát denne: v prípade, že pacient zabudne užiť dávku PREZISTY a/alebo kobicistátu alebo ritonaviru do 12 hodín od doby, kedy liek zvyčajne užíva, treba ho poučiť, že má užiť predpísanú dávku PREZISTY a kobicistátu alebo ritonaviru s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby použitia uplynie viac ako 12 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY s kobicistátom alebo ritonavírom sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku PREZISTY s kobicistátom alebo ritonavírom až do nasledujúcej pravidelne užívanej dávky.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Skúsenosti s použitím v tejto populácii sú obmedzené, a preto sa má PREZISTA používať v tejto vekovej skupine so zvýšenou opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Darunavir sa metabolizuje v pečevom systéme. U pacientov s miernou (Childova-Pughova Trieda A) alebo stredne ťažkou (Childova-Pughova Trieda B) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna

úprava dávky, avšak týmto pacientom sa má PREZISTA podávať so zvýšenou opatnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje. Ťažká porucha funkcie pečene môže viesť k zvýšeniu expozície darunaviru a k zhoršeniu jeho bezpečnostného profilu. Z toho dôvodu sa PREZISTA nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova Trieda C) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania darunaviru/ritonaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Kobicistát sa neskúmal u pacientov na dialýze, a preto nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie ohľadom užívania darunaviru/kobicistátu u týchto pacientov.

Kobicistát inhibuje tubulárnu sekréciu kreatinínu a môže spôsobiť mierne zvýšenie sérového kreatinínu a mierny pokles klírensu kreatinínu. Použitie klírensu kreatinínu za účelom odhadu kapacity renálneho vylučovania môže byť preto zavádzajúce. Z toho dôvodu sa kobicistát na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak si niektorá súčasne užívaná látka vyžaduje úpravu dávkovania v závislosti od klírensu kreatinínu: napr. emtricitabín, lamivudín, tenofovir disoproxil (vo forme fumarátu, fosfátu alebo sukcinátu) alebo adefovir dipovoxil.

Informácie o kobicistáte si prečítajte v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

#### *Pediatrická populácia*

PREZISTA sa nemá používať u detí

- mladších ako 3 roky z dôvodu bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 5.3) alebo
- s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg, pretože dávka pre túto populáciu nebola stanovená na dostatočnom počte pacientov (pozri časť 5.1).

PREZISTA užívaná s kobicistátom sa nemá používať u detí vo veku 3 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg, pretože dávka kobicistátu, ktorá sa má použiť u týchto detí, nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.3).

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Počas gravidity a po pôrode nie je potrebná úprava dávky darunaviru/ritonaviru. PREZISTA/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.2).

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Z toho dôvodu sa liečba PREZISTOU/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby PREZISTOU/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť PREZISTA/ritonavir.

#### Spôsob podávania

Pacientov treba poučiť, aby užívali PREZISTU s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru do 30 minút po jedle. Druh jedla neovplyvňuje expozíciu darunaviru (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

PREZISTA suspenzia sa podáva perorálne. Pred každou dávkou fľašu prudko potrate. Priložená perorálna dávkovacia pipeta sa nemá používať na iné lieky.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou (Childova-Pughova Trieda C) poruchou funkcie pečene.

Súčasná liečba niektorým z nasledujúcich liekov je kontraindikovaná z dôvodu očakávaného poklesu plazmatických koncentrácií darunaviru, ritonaviru a kobicistátu a potenciálnej straty terapeutického účinku (pozri časti 4.4 a 4.5).

Relevantné pre darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom:

- Liek s kombináciou lopinavir/ritonavir (pozri časť 4.5).
- Silné indukory CYP3A ako napríklad rifampicín a rastlinné preparáty obsahujúce výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Očakáva sa, že súbežné podávanie zníži plazmatické koncentrácie darunaviru, ritonaviru a kobicistátu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku a možnému rozvoju rezistencie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Relevantné pre darunavir posilnený kobicistátom, nie prípady, kedy je posilnený ritonavírom:

- Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A ako darunavir posilnený ritonavírom. Súbežné použitie so silnými indukormi CYP3A je kontraindikované, pretože tieto môžu znížiť expozíciu kobicistátu a darunaviru a spôsobiť stratu terapeutického účinku. Silné indukory CYP3A zahŕňajú napr. karbamazepín, fenobarbital a fenytoín (pozri časti 4.4 a 4.5).

Darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom inhibuje elimináciu liečiv, ktorých metabolizmus je vysoko závislý na CYP3A, čo vedie k zvýšenej expozícii súčasne užívanému lieku. Z toho dôvodu je súčasná liečba takými liekmi, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie sú spojené s vážnymi a/alebo život ohrozujúcimi účinkami, kontraindikovaná (relevantné pre darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom). Medzi tieto liečivá patria napr.:

- alfuzosín
- amiodarón, bepridil, dronedarón, ivabradín, chinidín, ranolazín
- astemizol, terfenadín
- kolchicín, keď sa používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.5)
- námeľové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetín
- domperidón
- naloxegol
- lurazidón, pimozid, kvetiapín, sertindol (pozri časť 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálne (pre upozornenie na midazolam podávaný parenterálne, pozri časť 4.5)
- sildenafil - keď sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, avanafil
- simvastatín, lovastatín, lomitapid (pozri časť 4.5)
- tikagrelor (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Odporúča sa pravidelné sledovanie virologickej odpovede. V prípade nedostatočnej alebo žiadnej virologickej odpovede sa má urobiť test na rezistenciu.

PREZISTA sa musí vždy podávať perorálne s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky a v kombinácii s inými antiretrovirotikami (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby PREZISTOU je preto nevyhnutné prečítať si Súhrn charakteristických vlastností kobicistátu alebo ritonaviru.

Zvyšovanie dávkovania ritonaviru oproti odporúčaniam v časti 4.2 významnejšie neovplyvňuje koncentrácie darunaviru. Neodporúča sa meniť dávku kobicistátu alebo ritonaviru.

Darunavir sa viaže prevažne na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto lieky, ktoré sa vysoko viažu na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, môžu znemožniť túto väzbu (pozri časť 4.5).

#### Pacienti liečení ART – dávkovanie jedenkrát denne

PREZISTA užívaná v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne u pacientov liečených ART sa nemá používať u pacientov s jednou alebo viacerými mutáciami

vedúcimi k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo s hladinou HIV-1 RNA  $\geq 100\,000$  kópií/ml alebo počtom buniek CD4+ < 100 buniek  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2). V tejto populácii sa neskúmali iné kombinácie s optimalizovaným základným režimom (OBR) ako  $\geq 2$  NRTI. U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

#### Pediatrická populácia

PREZISTA sa neodporúča používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg (pozri časti 4.2 a 5.3).

#### Gravidita

PREZISTA/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko. Opatrnosť je potrebná u gravidných žien súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu ďalej znižovať expozíciu darunaviru (pozri časti 4.5 a 5.2).

Ukázalo sa, že liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg jedenkrát denne počas druhého a tretieho trimestra, vedie k nízkej expozícii darunaviru, so znížením hladín  $C_{min}$  okolo 90 % (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistátu klesnú a nemusí poskytnúť dostatočné posilnenie. Značné zníženie expozície darunaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu HIV infekcie z matky na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba PREZISTOU/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby PREZISTOU/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť PREZISTA podávaná s nízkou dávkou ritonaviru.

#### Starší ľudia

Keďže k dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní PREZISTY u pacientov starších ako 65 rokov, pri podávaní PREZISTY starším pacientom je potrebná opatrnosť vzhľadom k vyššiemu výskytu zhoršenej funkcie pečene a pridružených chorôb, alebo k inej liečbe (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Závažné kožné reakcie

Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N = 3 063) boli u 0,4 % pacientov hlásené závažné kožné reakcie, ktoré mohla sprevádzať horúčka a/alebo zvýšenie transamináz. Zriedkavo bola hlásená lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevenson-Johnsonov syndróm (< 0,1 %) a počas postmarketingových skúseností bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza. Ak sa objavia známky alebo príznaky závažnej kožnej reakcie, liečba PREZISTOU sa má okamžite prerušiť. Príznaky môžu zahŕňať, ale nemusia byť obmedzené na, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgiere, orálne lézie, konjunktivitídu, hepatitídu a/alebo eozinofiliu.

Vyrážka sa častejšie vyskytla u predtým liečených pacientov, ktorí boli liečení PREZISTOU/ritonavirou spolu s raltegravírom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali PREZISTU/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez PREZISTY (pozri časť 4.8).

Darunavir obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. PREZISTA sa má podávať opatrne pacientom so známou alergiou na sulfónamid.

#### Hepatotoxicita

Počas užívania PREZISTY bola hlásená liekom indukovaná hepatitída (napr. akútna hepatitída, cytolytická hepatitída). Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N = 3 063) bola hepatitída hlásená u 0,5 % pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou antiretrovirálnou terapiou s PREZISTOU/ritonavírom. Pacienti s dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy B alebo C, podstupujú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane vážnych a potenciálne smrteľných hepatických nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírovej liečby hepatitídy B alebo C, obráťte sa na relevantnú informáciu o týchto liekoch.

Pred začatím liečby PREZISTOU užívanou v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru sa majú urobiť vhodné laboratórne vyšetrenia a pacienti majú byť sledovaní aj počas liečby. U pacientov s chronickou hepatitídou, cirhózou alebo u pacientov, ktorí mali pred liečbou zvýšenú

hladinu transamináz, treba zväziť zvýšené sledovanie AST/ALT, najmä počas prvých mesiacov po začatí liečby PREZISTOU užívanou v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru.

Ak sa vyskytne alebo sa zhorší dysfunkcia pečene (vrátane klinicky významného zvýšenia pečeňových enzýmov a/alebo príznakov ako únava, anorexia, nauzea, žltacka, tmavý moč, citlivosť pečene, hepatomegália) u pacientov užívajúcich PREZISTU spolu s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru, treba okamžite zväziť zastavenie alebo prerušenie liečby.

#### Pacienti s pridruženými ochoreniami

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so závažnými poruchami pečene sa účinnosť a bezpečnosť PREZISTY nestanovovala, preto je PREZISTA u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaná. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunaviru v plazme sa PREZISTA musí používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ochorením obličiek sa nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania darunaviru/ritonaviru. Darunavir aj ritonavir sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a preto je nepravdepodobné, že by sa dali z cirkulácie významnejšie odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy. Preto sa u týchto pacientov nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2). Kobicistát sa neskúmal u pacientov na dialýze, a preto nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie ohľadom užívania darunaviru/kobicistátu u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Kobicistát znižuje odhadovaný klírens kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Treba to vziať do úvahy, ak sa darunavir s kobicistátom podáva pacientom, u ktorých sa odhadovaný klírens kreatinínu používa na úpravu dávok súčasne užívaných liekov (pozri časť 4.2 a SPC kobicistátu).

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje postačujúce na určenie, či súbežné použitie tenofoviru disoproxilum a kobicistátu súvisí s vyšším rizikom renálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s režimami, ktoré obsahujú tenofovir disoproxil bez kobicistátu.

##### *Pacienti s hemofiliou*

U pacientov s hemofiliou A a B liečených PI sa opísali prípady väčšieho krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal dodatočný faktor VIII. Vo viac ako polovici prípadov sa pokračovalo v liečbe PI, prípadne sa táto liečba obnovila po jej dočasnom prerušení. Niektorí autori naznačili možnosť kauzálnej súvislosti, hoci mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Z toho dôvodu je potrebné hemofilikov upozorniť na možnosť väčšieho krvácania.

##### *Telesná hmotnosť a metabolické parametre*

Počas antiretrovirovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

##### Osteonekróza

Napriek tomu, že etiológia ochorenia závisí od mnohých faktorov (vrátane užívania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, vážnej imunosupresie, vyššieho BMI), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovirovej liečbe (CART). Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.



### Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom resp. so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od zahájenia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby. Príkladom môže byť cytomegalovírusová retinitída, generalizované alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Je nutné zhodnotiť všetky prejavy zápalového ochorenia a v prípade potreby zahájiť liečbu. Ďalej sa v klinických štúdiách s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktivácia herpesu simplex a herpesu zoster.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

### Liekové interakcie

Niektoré štúdie interakcií sa uskutočnili s darunavirom v nižších dávkach ako sú odporúčané. Účinky na súbežne podávané lieky môžu byť preto podhodnotené a môže byť potrebné klinické sledovanie bezpečnosti. Pre úplnú informáciu o liekových interakciách pozri časť 4.5.

#### *Liek na zlepšenie farmakokinetiky a súčasne užívané lieky*

Darunavir má rôzne interakčné profily v závislosti od toho, či je zlúčenina posilnená ritonavírom alebo kobicistátom:

- Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A: súbežné použitie darunaviru/kobicistátu a silných induktorov CYP3A je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) a súbežné použitie so slabými a stredne silnými induktormi CYP3A sa neodporúča (pozri časť 4.5). Súbežné použitie darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistátu so silnými induktormi CYP3A ako napríklad lopinavir/ritonavir, rifampicín a rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný, *Hypericum perforatum*, je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Na rozdiel od ritonaviru, kobicistát nemá indukujúci vplyv na enzýmy alebo transportné proteíny (pozri časť 4.5). Pri zmene lieku zlepšujúceho farmakokinetiku z ritonaviru na kobicistát sa počas prvých dvoch týždňov liečby darunavirom/kobicistátom vyžaduje opatrnosť, obzvlášť ak boli počas užívania ritonaviru za účelom zlepšenia farmakokinetiky titrované alebo upravené dávky akýchkoľvek súčasne podávaných liekov. V týchto prípadoch môže byť potrebné zníženie dávky súčasne podávaného lieku.

Efavirenz v kombinácii s posilnenou PREZISTOU môže viesť k zníženiu  $C_{min}$  darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s PREZISTOU, treba použiť režim dávkovania PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne. Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg tablety (pozri časť 4.5).

Život ohrozujúce a smrteľné liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A a P-glykoproteínu (P-gp; pozri časti 4.3 a 4.5).

PREZISTA perorálna suspenzia obsahuje sodnú soľ metyl-parahydroxybenzoátu (E219), ktorý môže vyvolať alergickú reakciu (možno oneskorenú).

PREZISTA perorálna suspenzia obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčný profil darunaviru sa môže líšiť v závislosti od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Odporúčania dané pre súbežné použitie darunaviru a iných liekov sa môžu preto líšiť v závislosti od toho, či je darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom (pozri

časti 4.3 a 4.4). Vyžaduje sa tiež opatrnosť na začiatku liečby, ak došlo ku zmene lieku na zlepšenie farmakokinetiky z ritonaviru na kobicistát (pozri časť 4.4).

#### **Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru (ritonavir ako liek na zlepšenie farmakokinetiky)**

Darunavir a ritonavir sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A. Očakáva sa, že lieky indukujúce činnosť CYP3A zvýšia klírens darunaviru a ritonaviru, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií týchto zlúčenín a následne darunaviru a vedie k strate terapeutického účinku a možnému rozvoju rezistencie (pozri časti 4.3 a 4.4). Induktory CYP3A, ktoré sú kontraindikované, zahŕňajú rifampicín, ľubovník bodkovaný a lopinavir.

Súbežné použitie darunaviru a ritonaviru s inými liekmi, ktoré inhibujú CYP3A, môže znížiť klírens darunaviru a ritonaviru a môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru. Súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa neodporúča a vyžaduje opatrnosť. Tieto interakcie sú opísané v nižšie uvedenej tabuľke interakcií (napr. indinavir, azolové antimykotiká ako klotrimazol).

#### **Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru (kobicistát ako liek na zlepšenie farmakokinetiky)**

Darunavir a kobicistát sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A, a preto môže súbežné použitie s induktormi CYP3A viesť k subterapeutickým plazmatickým expozíciám darunaviru. Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A ako darunavir posilnený ritonavírom: súbežné použitie darunaviru/kobicistátu s liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A (napr. ľubovník bodkovaný, rifampicín, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné použitie darunaviru/kobicistátu so slabými až stredne silnými induktormi CYP3A (napr. efavirenz, etravirín, nevirapín, flutikazón a bosentan) sa neodporúča (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Na súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa vzťahujú rovnaké odporúčania, nezávisle od toho, či je darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom (pozri časť vyššie).

#### **Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným ritonavírom**

Darunavir a ritonavir sú inhibítormi CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Súbežné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi metabolizovanými najmä CYP3A a/alebo CYP2D6 alebo transportovanými P-gp môže viesť k zvýšeniu systémovej expozície týchto liekov, čo by mohlo zosilniť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a viesť k nežiaducim účinkom.

Súbežné podávanie darunaviru posilneného liekmi, ktorých aktívne metabolity sú vytvorené prostredníctvom CYP3A, môže vyústiť do znížených plazmatických koncentrácií týchto aktívnych metabolitov, čo môže potenciálne viesť k strate ich terapeutického efektu (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie kombinovať s liekmi, ktorých metabolizmus výrazne závisí od CYP3A, a ktorých vyššia systémová expozícia je sprevádzaná závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami (t.j. ktoré majú úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3).

Celkové zvýšenie farmakokinetického účinku ritonavírom viedlo približne k 14-násobnému zvýšeniu systémovej expozície darunaviru, po jednorazovej 600 mg perorálnej dávke darunaviru v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne. Z toho dôvodu sa darunavir môže používať len v kombinácii s liekom, ktorý zlepšuje farmakokinetiku darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2).

Klinická štúdia s viacerými liekmi, ktoré sú metabolizované cytochrómami CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 dokázala nárast aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibíciu aktivity CYP2D6 v prítomnosti darunaviru/ritonaviru, čo sa môže pripisovať prítomnosti nízkej dávky ritonaviru. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi, ktoré sa predovšetkým metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (napríklad flekainid, propafenon, metoprolol), môže vyústiť do zvýšených plazmatických koncentrácií týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi predovšetkým metabolizovanými prostredníctvom

CYP2C9 (napríklad warfarín) a CYP2C19 (napríklad metadon), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Napriek tomu, že sa účinok na CYP2C8 sledoval iba *in vitro*, súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru a liekov predovšetkým metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 (napríklad paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Ritonavir inhibuje transportérov P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 a súbežné použitie so substrátmi týchto transportérov môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto zlúčenín (napr. dabigatran etexilát, digoxín, statíny a bosentan; pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

#### **Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným kobicistátom**

Odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom s ohľadom na substráty CYP3A4, CYP2D6, P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 sú podobné ako odporúčania pre darunavir posilnený kobicistátom (pozri kontraindikácie a odporúčania uvedené v časti vyššie). Kobicistát 150 mg podávaný s 800 mg darunaviru jedenkrát denne zlepšuje farmakokinetické parametre darunaviru porovnateľným spôsobom ako ritonavir (pozri časť 5.2).

Na rozdiel od ritonaviru, kobicistát neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. Ďalšie informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

#### **Tabuľka interakcií**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Niekoľko interakčných štúdií (v tabuľke nižšie sú označené #) sa uskutočnilo s nižšími ako sú odporúčané dávky darunaviru alebo s inými režimami dávkovania (pozri časť 4.2 Dávkovanie). Účinky na súčasne užívané lieky môžu byť preto podhodnotené a môže byť indikované klinické sledovanie bezpečnosti.

Interakčný profil darunaviru závisí od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Darunavir môže mať preto rôzne odporúčania pre súčasne podávané lieky v závislosti od toho, či je zlúčenina posilnená ritonavírom alebo kobicistátom. Odporúčania sú rovnaké, ak sa neuvádza inak. Ďalšie informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

Interakcie medzi darunavirom/ritonavírom a antiretrovirotikami a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie. Smer šípky pri každom farmakokinetickom parametri je založený na 90 % intervale spoľahlivosti stredného geometrického pomeru v rámci 80-125 % rozpätia (↔), pod ním (↓) alebo nad ním (↑) (neurčené ako „ND“ (z angl. not determined)).

V nižšie uvedenej tabuľke sa uvádza konkrétny liek na zlepšenie farmakokinetiky, keď sa odporúčania líšia. V prípade, že sú odporúčania rovnaké pre PREZISTU súčasne užívanú s nízkou dávkou ritonaviru alebo s kobicistátom, používa sa označenie „posilnená PREZISTA“.

Nižšie uvedený zoznam príkladov liekových interakcií nie je úplný a z toho dôvodu sa majú v informácii o každom lieku, ktorý sa súbežne podáva s PREZISTOU, vyhľadať informácie o metabolickej dráhe, dráhach interakcií, potenciálnych rizikách a špecifických aktivitách, ktoré sa majú uskutočniť s ohľadom na súbežné podávanie.

INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI		
Príklady liekov podľa terapeutického oblasti	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania pri súbežnom podávaní
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV</b>		
<b><i>Inhibitory prenosu reťazcov integrázou</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38 % dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 % darunavir ↔* * Použitím porovnania údajov zo skríženej štúdie s historickými údajmi o farmakokinetike	Posilnená PREZISTA a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Raltegravir	Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles koncentrácie darunaviru v plazme.	V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky významný. Posilnená PREZISTA a raltegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
<b><i>Nukleo(z)tídové inhibitory reverznej transkriptázy (NRTI)</i></b>		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC ↓ 9 % didanozín C <sub>min</sub> ND didanozín C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Posilnená PREZISTA a didanozín sa môže užívať bez úpravy dávok. Didanozín sa má podávať nalačno, preto ho treba užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití posilnenej PREZISTY s jedlom.
Tenofovir disoproxil 245 mg jedenkrát denne <sup>‡</sup>	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 % # darunavir AUC ↑ 21 % # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 % # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 % (↑ tenofoviru v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY v kombinácii s tenofovir disoproxilom môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxicke lieky.  PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky tenofovirov disoproxil, pozri časť 4.4.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovirov alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s posilnenou PREZISTOU.
Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	Neskúmalo sa. Vzhľadom na rôzne cesty eliminácie ostatných NRTI zidovudín, emtricitabín, stavudín, lamivudín, ktoré sa vylučujú prevažne renálnou cestou a abakavir, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP450, sa pri ich kombinácii s posilnenou PREZISTOU nepredpokladajú žiadne liekové interakcie.	Posilnená PREZISTA sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky.  PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky emtricitabínu alebo lamivudínu, pozri časť 4.4.

<b>Nenukleo(z)idové inhibitory reverznej transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ efavirenz v dôsledku inhibície CYP3A) (↓ darunaviru v dôsledku indukcie CYP3A)	Pri súbežnom podávaní PREZISTY a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované klinické sledovanie toxicity centrálného nervového systému spojené so zvýšenou expozíciou voči efavirenzmu.  Efavirenz v kombinácii s PREZISTOU/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne môže viesť k zníženiu C <sub>min</sub> darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s PREZISTOU/ritonavírom, treba použiť režim dávkovania PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).  Súbežné podávanie s PREZISTOU užívanou súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Etravirín 100 mg dvakrát denne	etravirín AUC ↓ 37 % etravirín C <sub>min</sub> ↓ 49 % etravirín C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s etravirínom 200 mg dvakrát denne sa môže užívať bez úpravy dávky.  Súbežné podávanie s PREZISTOU užívanou súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Nevirapín 200 mg dvakrát denne	nevirapín AUC ↑ 27 % nevirapín C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapín C <sub>max</sub> ↑ 18 % #darunavir: koncentrácie sa zhodovali s údajmi z minulosti. (↑ nevirapínu v dôsledku inhibície CYP3A)	PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s nevirapínom sa môže užívať bez úpravy dávky.  Súbežné podávanie s PREZISTOU užívanou súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Rilpivirín 150 mg jedenkrát denne	rilpivirín AUC ↑ 130 % rilpivirín C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpivirín C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Posilnená PREZISTA a rilpivirín sa môže užívať bez úpravy dávky.

<b>HIV Proteázové inhibítory (PI) – bez doplnkového súbežného podávania nízkej dávky ritonaviru<sup>†</sup></b>		
<p>Atazanavir 300 mg jedenkrát denne</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52 % atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: porovnanie atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jedenkrát denne vs. Atazanavir 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s darunavirom/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. Darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.</p>	<p>PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky.</p> <p>PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg dvakrát denne</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125 % indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44 % #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne vs. Indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. Darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.</p>	<p>Pri intolerancii súbežného podávania PREZISTY užíwanej s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom je indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne.</p> <p>PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).</p>
<p>Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42 % #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17 % #sakvinavir AUC ↓ 6 % #sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18 % #sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6 %</p> <p>Sakvinavir: porovnanie sakvinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denne vs. Sakvinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg dvakrát denne Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. Darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii so sakvinavirom 1 000 mg dvakrát denne.</p>	<p>Neodporúča sa kombinovať PREZISTU podávanú s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom.</p> <p>PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).</p>

<b>HIV Proteázové inhibítory (PI) – podávané s nízkou dávkou ritonaviru<sup>‡</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23 % lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51 % <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup>	Vzhľadom na pokles AUC darunaviru o 40 %, kombinácie vhodných dávok neboli stanovené. Preto je súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir kontraindikované (pozri časť 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denne	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13 % lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55 % darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup> na základe neštandardizovaných veľkostí dávky	
<b>CCR5-ANTAGONISTY</b>		
Maravirok 150 mg dvakrát denne	maravirok AUC ↑ 305 % maravirok C <sub>min</sub> ND maravirok C <sub>max</sub> ↑ 129 % koncentrácie darunaviru, ritonaviru sa zhodovali s údajmi z minulosti	Keď sa maravirok podáva s posilnenou PREZISTOU, jeho dávka má byť 150 mg dvakrát denne.
<b>ANTAGONISTA α1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV</b>		
Alfuzosín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANESTETIKÁ</b>		
Alfentanil	Neskúmalo sa. Metabolizmus alfentanilu je sprostredkovaný CYP3A a v podstate môže byť inhibovaný posilnenou PREZISTOU.	Súbežné použitie s posilnenou PREZISTOU môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.
<b>LIEKY PROTI ANGÍNE/ANTIARYTMIKÁ</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokain (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmik. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmik a posilnenej PREZISTY sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné.
Amiodarón Bepriidil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín		Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín 0,4 mg jednorazová dávka	digoxín AUC ↑ 61 % digoxín C <sub>min</sub> ND digoxín C <sub>max</sub> ↑ 29 % (↑ digoxínu v dôsledku možnej inhibície P-gp)	Vzhľadom na to, že digoxín má úzky terapeutický index, v prípade, že pacienti liečení posilnenou PREZISTOU užívajú digoxín, odporúča sa na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želateľný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.

<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	klaritromycín AUC ↑ 57 % klaritromycín C <sub>min</sub> ↑ 174 % klaritromycín C <sub>max</sub> ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % Pri podávaní s PREZISTOU/ritonavirovom neboli zistené koncentrácie metabolitu 14-OH-klaritromycínu. (↑ klaritromycínu v dôsledku inhibície CYP3A a možnej inhibície P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s posilnenou PREZISTOU.  Odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností klaritromycínu.
<b>ANTIKOAGULANT/INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a týchto antikoagulantov môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Užívanie posilnenej PREZISTY a priameho perorálneho antikoagulantu (PPA), ktorý je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 a transportovaný P-gp, sa neodporúča, pretože to môže viesť k zvýšenému riziku krvácania.
Dabigatran etexilát Edoxaban	dabigatran etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64 %  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22 %  <u>darunavir/kobicistát 800/150 mg jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164 %  <u>darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99 %	Darunavir/ritonavir: Má sa zväziť klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky PPA, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, vrátane dabigatranu etexilátu a edoxabanu, podáva súbežne s PREZISTOU/rtv.  Darunavir/kobicistát: Klinické monitorovanie a zníženie dávky sa vyžaduje, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, vrátane dabigatranu etexilátu a edoxabanu, podáva súbežne s PREZISTOU/kobi.
Tikagrelor	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a tikagreloru môže zvýšiť koncentrácie tikagreloru (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu).	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a tikagreloru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klopidogrel	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s posilnenou PREZISTOU znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu.	Súbežné podávanie klopidogrelu s posilnenou PREZISTOU sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča.
Warfarín	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní warfarínu a posilnenej PREZISTY môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.	Pri súbežnom podávaní warfarínu s posilnenou PREZISTOU sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).



<b>ANTIKONVULZÍVA</b>		
Fenobarbital Fenytoín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že fenobarbital a fenytoín znižujú plazmatické koncentrácie darunaviru a lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia enzýmov CYP450)	PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie používať v kombinácii s týmito liečivami.  Užívanie týchto liekov s PREZISTOU/kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Karbamazepín 200 mg dvakrát denne	karbamazepín AUC ↑ 45 % karbamazepín C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamazepín C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Neodporúča sa žiadna úprava dávky PREZISTY/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať PREZISTU/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich účinkov spojených s karbamazepínom. Je potrebné sledovať koncentrácie karbamazepínu a titrovať jeho dávku až do dosiahnutia primeranej odpovede. Na základe zistení môže byť potrebné znížiť dávku karbamazepínu o 25 % až 50 %, ak sa podáva s PREZISTOU/ritonavírom.  Užívanie karbamazepínu s PREZISTOU súbežne podávanou s kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klonazepam	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s klonazepamom sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne  Sertralín 50 mg jedenkrát denne	paroxetín AUC ↓ 39 % paroxetín C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroxetín C <sub>max</sub> ↓ 36 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralín AUC ↓ 49 % sertralín C <sub>min</sub> ↓ 49 % sertralín C <sub>max</sub> ↓ 44 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6 % # darunavir C <sub>max</sub> ↔  Na rozdiel od týchto údajov s PREZISTOU/ritonavírom, PREZISTA/kobicistát môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto antidepresív (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A).	Ak sa antidepresíva podávajú súbežne s posilnenou PREZISTOU, odporúčaný prístup je titrácia dávky antidepresíva na základe klinického posúdenia odpovede na antidepresívum. Navyše u pacientov na ustálenej dávke týchto antidepresív, ktorí začínajú liečbu posilnenou PREZISTOU, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum.
Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	Súbežné použitie posilnenej PREZISTY a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Keď sa tieto antidepresíva podávajú s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.

<b>ANTIDIABETIKÁ</b>		
Metformín	Neskúmalo sa. Na základe teoretických úvah sa očakáva, že PREZISTA užívaná s kobicistátom zvýši plazmatické koncentrácie metformínu. (inhibícia MATE1)	Odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu u pacientov užívajúcich PREZISTU spolu s kobicistátom. (netýka sa PREZISTY užívanej spolu s ritonavírom)
<b>ANTIEMETIKÁ</b>		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a posilnenej PREZISTY je kontraindikované.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Vorikonazol	Neskúmalo sa. Ritonavir môže znížiť plazmatické koncentrácie vorikonazolu. (indukcia enzýmov CYP450)  Koncentrácia vorikonazolu sa môže zvýšiť alebo znížiť, keď sa podáva súbežne s PREZISTOU užívanou spolu s kobicistátom. (inhibícia enzýmov CYP450)	Vorikonazol sa nesmie používať spolu s posilnenou PREZISTOU, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Neskúmalo sa. Posilnená PREZISTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie antimykotika a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol alebo flukonazol môže zvýšiť koncentrácie darunaviru. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Klotrimazol	Neskúmalo sa. Súbežné systémové použitie klotrimazolu a posilnenej PREZISTY môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo klotrimazolu. Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (na základe farmakokinetického modelu populácie)	
<b>ANTIURATIKÁ</b>		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súbežné použitie kolchicínu a posilnenej PREZISTY môže zvýšiť expozíciu kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Ak je potrebná liečba posilnenou PREZISTOU, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kolchicín s posilnenou PREZISTOU kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).
<b>ANTIMALARIKÁ</b>		
Artemeter/ lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18 % dihydroartemisinín AUC ↓ 18 % dihydroartemisinín C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinín C <sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantrín AUC ↑ 175 % lumefantrín C <sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantrín C <sub>max</sub> ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinácia posilnenej PREZISTY a artemeteru/lumefantrínu sa môže podávať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatnosťou.

<b>ANTITUBERKULOTIKÁ</b>		
Rifampicín Rifapentín	Neskúmalo sa. Rifapentín a rifampicín sú silnými induktormi CYP3A a bolo dokázané, že spôsobujú významné zníženie koncentrácií iných proteázových inhibítorov, čo môže vyústiť do zlyhania antivirologickej odpovede a rozvinutia rezistencie (indukcia enzýmu CYP450). Pri pokusoch prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky iných proteázových inhibítorov s nízkou dávkou ritonaviru, sa s rifampicínom zistila vysoká frekvencia pečenej reakcií.	Kombinácia rifapentínu a posilnenej PREZISTY sa neodporúča.  Súbežné podávanie rifampicínu a posilnenej PREZISTY je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň	<p>rifabutin AUC** ↑ 55 %  rifabutin C<sub>min</sub>** ↑ ND  rifabutin C<sub>max</sub>** ↔  darunavir AUC ↑ 53 %  darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68 %  darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39 %</p> <p>** súčet účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit)</p> <p>Štúdiá interakcií preukázala porovnateľnú systémovú expozíciu rifabutinu v liečbe samotným rifabutínom 300 mg jedenkrát denne a v liečbe rifabutínom 150 mg jedenkrát každý druhý deň spolu s PREZISTOU/ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s približne 10-násobným zvýšením dennej expozície aktívneho metabolitu 25-<i>O</i>-desacetylrifabutinu. Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25-<i>O</i>-desacetyl metabolit) sa zvýšila 1,6-násobne, pričom C<sub>max</sub> zostala porovnateľná. Údaje o porovnaní s referenčnou dávkou 150 mg jedenkrát denne nie sú k dispozícii.</p> <p>(Rifabutin je induktorom a substrátom enzýmov CYP3A.) Keď sa PREZISTA užívaná spolu s 100 mg ritonaviru podávala spolu s rifabutínom (150 mg jedenkrát každý druhý deň) pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície darunaviru.</p>	<p>U pacientov užívajúcich kombináciu s PREZISTOU súbežne s ritonavírom je nevyhnutná redukcia zvyčajnej dávky rifabutinu 300 mg/deň o 75 % (t.j. rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň) a zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutínom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutinu a/alebo sledovanie hladiny rifabutinu.</p> <p>Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu PREZISTY/ritonaviru, toto zvýšenie expozície darunaviru v prítomnosti rifabutinu nevyžaduje úpravu dávky PREZISTY/ritonaviru.</p> <p>Na základe farmakokinetického modelu možno dávku zredukovať o 75 % aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutinu ako 300 mg/deň.</p> <p>Súbežné podávanie PREZISTY užívanej s kobicistátom a rifabutínom sa neodporúča.</p>
<b>ANTINEOPLASTIKÁ</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní týchto liekov a posilnenej PREZISTY môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súbežnom použití posilnenej PREZISTY a jedného z týchto liekov proti rakovine je potrebná opatrnosť.
Everolimus Irinotekan		Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a posilnenej PREZISTY sa neodporúča.

<b>ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ</b>		
Kvetiapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom. Zvýšené koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme (pozri časť 4.3).
Perfenazín Risperidón Tioridazín  Lurazidón Pimozid Sertindol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp)	Môže byť potrebné zníženie dávky týchto liekov, keď sa podávajú súbežne s posilnenou PREZISTOU.  Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a lurazidónu, pimozidu alebo sertindolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>β-BLOKÁTORY</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s beta blokátormi sa odporúča klinické sledovanie. Má sa zväziť zníženie dávky beta blokátora.
<b>BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA</b>		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamil	Neskúmalo sa. Môže sa očakávať, že posilnená PREZISTA bude zvyšovať plazmatické koncentrácie blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Kortikosteroidy metabolizované hlavne CYP3A (vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu)	Flutikazón: v klinickej štúdií, pri ktorej sa zdravým dobrovoľníkom dvakrát denne počas 7 dní podávali kapsuly ritonaviru 100 mg spolu s 50 µg flutikazónpropionátu intranazálne (štyrikrát denne), sa významne zvýšili sérové hladiny flutikazónpropionátu, zatiaľ čo prirodzená hladina kortizolu klesla približne o 86 % (pri 90 % intervale spoľahlivosti 82 % - 89 %). Vyššie účinky možno očakávať, keď sa flutikazón inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a súčasne inhalovali alebo intranazálne užili flutikazón. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru nie sú dosiaľ známe.  Ďalšie kortikosteroidy: interakcia sa neskúmala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súbežne s posilnenou PREZISTOU, čo vedie k zníženým koncentráciám kortizolu v sére.	Súbežné použitie posilnenej PREZISTY a kortikosteroidov (všetky cesty podania), ktoré sú metabolizované CYP3A môže zvýšiť riziko vzniku systémových kortikosteroidných účinkov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie.  Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými CYP3A sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pacientovi nepreváži riziko, pričom v tomto prípade majú byť pacienti sledovaní s ohľadom na systémové kortikosteroidné účinky.  Najmä pri dlhodobom používaní sa majú zväziť alternatívne kortikosteroidy, ktoré sú menej závislé na metabolizme CYP3A, napr. beklometazón.
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmalo sa. Dexametazón môže znížiť plazmatickú koncentráciu darunaviru. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou, ak sa užíva spolu s posilnenou PREZISTOU.

<b>ANTIENDOTELÍNY</b>		
Bosentan	Neskúmalo sa. Súbežné použitie bosentanu a posilnenej PREZISTY môže zvýšiť plazmatické koncentrácie bosentanu. Očakáva sa, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP3A)	Ak sa podáva súbežne s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru, má sa u pacienta sledovať tolerovateľnosť bosentanu.  Súbežné podávanie PREZISTY užívanej s kobicistátom a bosentanu sa neodporúča.
<b>ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)</b>		
<b>Proteázové inhibítory NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Posilnená PREZISTA môže zvýšiť expozíciu grazopreviru. (inhibícia CYP3A a OATP1B)	Súbežné použitie posilnenej PREZISTY a elbasviru/grazopreviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základe teoretických úvah môže posilnená PREZISTA zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3)	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča.
<b>RASTLINNÉ LIEČIVÁ</b>		
Ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že ľubovník bodkovaný spôsobuje pokles plazmatických koncentrácií darunaviru alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP450)	Posilnená PREZISTA sa nesmie podávať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi výťažok z ľubovníka bodkovaného ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (pozri časť 4.3). Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, užívanie ukončíte, a ak je to možné, skontrolujte vírusové hladiny. Expozícia darunaviru (a tiež expozícia ritonaviru) sa môže po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného zvýšiť. Indukujúci účinok môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
<b>INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Lovastatín Simvastatín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že lovastatín a simvastatín budú mať zreteľne zvýšené plazmatické koncentrácie, ak sa budú podávať súbežne s posilnenou PREZISTOU. (inhibícia CYP3A)	Zvýšené plazmatické koncentrácie lovastatínu alebo simvastatínu môžu vyvolať myopatiu, vrátane rhabdomyolýzy. Súbežné použitie posilnenej PREZISTY s lovastatínom a simvastatínom je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↑ 3-4 krát atorvastatín C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 krát atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ ≈2 krát #darunavir/ritonavir  atorvastatín AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup> atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ 319 % <sup>Ω</sup> atorvastatín C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> s darunavirom/kobicistátom 800/150 mg	Ak je potrebné súbežné podávanie atorvastatínu s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné na základe klinickej odpovede.
Pravastatín 40 mg jednorazová dávka	pravastatín AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatín C <sub>min</sub> ND pravastatín C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> u niektorých subjektov sa pozoroval až 5-násobný nárast	Ak je potrebné súbežné podávanie pravastatínu s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou pravastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.

Rosuvastatín 10 mg jedenkrát denne	rosuvastatín AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> na základe publikovaných údajov s darunavirom/ritonavírom  rosuvastatín AUC ↑ 93 % <sup>§</sup> rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 277 % <sup>§</sup> rosuvastatín C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> s darunavirom/kobicistátom 800/150 mg	Ak je potrebné súbežné podávanie rosuvastatínu s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou rosuvastatín a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
<b>INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY</b>		
Lomitapid	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že posilnená PREZISTA zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>INHIBÍTORE H<sub>2</sub>-RECEPTORA</b>		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	#darunavír AUC ↔ #darunavír C <sub>min</sub> ↔ #darunavír C <sub>max</sub> ↔	Posilnená PREZISTA a inhibítory H <sub>2</sub> -receptora sa môžu užívať bez úpravy dávky.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov.  Súbežné použitie everolimu a posilnenej PREZISTY sa neodporúča.
<b>INHALAČNÉ BETA-AGONISTY</b>		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súbežné použitie salmeterolu a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súbežné použitie salmeterolu a posilnenej PREZISTY sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ / LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDCH</b>		
Metadon individuálna dávka v rozsahu od 55 mg do 150 mg jedenkrát denne	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %  PREZISTA/kobicistát môže, naopak, zvýšiť plazmatické koncentrácie metadonu (pozri SPC kobicistátu).	Na začiatku užívania spolu s posilnenou PREZISTOU nie je potrebná úprava dávky metadonu. Avšak úprava dávky metadonu môže byť potrebná pri súbežnom podávaní počas dlhšieho časového obdobia. Z toho dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Buprenorfín/naloxón 8/2 mg–16/4 mg jedenkrát denne	buprenorfín AUC ↓ 11 % buprenorfín C <sub>min</sub> ↔ buprenorfín C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfín AUC ↑ 46 % norbuprenorfín C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfín C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloxón AUC ↔ naloxón C <sub>min</sub> ND naloxón C <sub>max</sub> ↔	Klinický význam zvýšenia farmakokinetických parametrov norbuprenorfinu nebol stanovený. Úprava dávky buprenorfinu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s posilnenou PREZISTOU, ale odporúča sa pozorné sledovanie príznakov intoxikácie opiátmi.

Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických predpokladov môže posilnená PREZISTA zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY a týchto analgetík sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV</b>		
Drospirenón Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)  Etinylestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne	drospirenón AUC ↑ 58 % <sup>ε</sup> drospirenón C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> drospirenón C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>ε</sup> etinylestradiol AUC ↓ 30 % <sup>ε</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>ε</sup> <sup>ε</sup> s darunavirom/kobicistátom  etinylestradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup> noretisterón AUC ↓ 14 % <sup>β</sup> noretisterón C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup> noretisterón C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> s darunavirom/ritonavikom	Pri súbežnom podávaní PREZISTY a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii.  Pacientkam užívajúcim hormonálnu antikoncepciu na báze estrogénov v kombinácii s posilnenou PREZISTOU sa odporúča zmeniť resp. rozšíriť formy antikoncepcie. U pacientok užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu.
<b>ANTAGONISTY OPIOIDOV</b>		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a naloxegolu je kontraindikované.
<b>FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	V štúdiu skúmajúcej interakcie <sup>#</sup> sa pozorovala porovnateľná systémová expozícia voči sildenafilu po jednorazovom podaní samotného sildenafilu v dávke 100 mg a po jednorazovom podaní sildenafilu v dávke 25 mg v kombinácii s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinácia avanafilu a posilnenej PREZISTY je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri súbežnom použití iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s posilnenou PREZISTOU je potrebná opatrnosť. Ak je indikované súbežné použitie posilnenej PREZISTY a sildenafilu, vardenafilu alebo tadalafilu, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg za obdobie 72 hodín.

Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil Tadalafil	Neskúmalo sa. Súbežné použitie sildenafilu alebo tadalafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a posilnenej PREZISTY môže zvýšiť plazmatické koncentrácie sildenafilu alebo tadalafilu. (inhibícia CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY nebola stanovená. Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie sa súbežné podávanie tadalafilu s posilnenou PREZISTOU neodporúča.
<b>INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY</b>		
Omeprazol 20 mg jedenkrát denne	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Posilnenú PREZISTU je možné súbežne podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez nutnosti úpravy dávkovania.
<b>SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ</b>		
Buspirón Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterálny) Zolpidem   Midazolam (perorálny) Triazolam	Neskúmalo sa. Sedatíva/hypnotiká sú výrazne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Súbežné použitie s posilnenou PREZISTOU môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácií týchto liekov.  Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s posilnenou PREZISTOU, môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Údaje o súbežnom použití parenterálneho midazolamu s inými proteázovými inhibítormi naznačujú možné 3-4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s týmito sedatívami/hypnotikami sa odporúča klinické sledovanie a má sa zväziť zníženie dávky sedatív/hypnotík.  Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s posilnenou PREZISTOU, má sa tak uskutočniť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, ktoré zabezpečuje dôkladné klinické sledovanie a vhodnú lekársku starostlivosť v prípade respiračného útlmu a/alebo predĺženého útlmu. Treba zväziť úpravu dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka.  Súbežné použitie posilnenej PREZISTY a triazolamu alebo perorálneho midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>LIEČBA PREDČASNEJ EJAKULÁCIE</b>		
Dapoxetín	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a dapoxetínu je kontraindikované.
<b>UROLOGIKÁ</b>		
Fesoterodín Solifenacín	Neskúmalo sa.	Používajte s opatnosťou. Monitorujte nežiaduce reakcie fesoterodínu alebo solifenacínu, môže byť potrebné zníženie dávky fesoterodínu alebo solifenacínu.



- 
- # Štúdie sa uskutočnili s nižšími ako sú odporúčané dávky darunaviru alebo s iným dávkovacím režimom (pozri časť 4.2 Dávkovanie).
- † Účinnosť a bezpečnosť používania PREZISTY so 100 mg ritonaviru a s niektorým iným HIV PI (napr. (fos)amprenavir a tipranavir) nebola u pacientov s HIV stanovená. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča.
- ‡ Štúdiá sa uskutočnili s tenofovir disoproxil fumarátom 300 mg jedenkrát denne.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Vo všeobecnosti, keď sa rozhoduje o použití antiretrovirotik na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca, treba vziať do úvahy údaje o zvieratách ako aj klinické skúsenosti s gravidnými ženami.

S darunavirom sa nevykonali žiadne primerané ani dobre kontrolované štúdie o vplyve na graviditu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru sa môže podávať gravidným ženám len vtedy, ak prínos liečby prevýši možné riziká.

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časť 5.2), čo sa môže spájať so zvýšeným rizikom zlyhania liečby a zvýšeným rizikom prenosu HIV na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba PREZISTOU/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby PREZISTOU/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Laktácia

Nie je známe, či sa darunavir vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch sa preukázalo vylučovanie darunaviru do mlieka a pri vysokých hladinách (1 000 mg/kg/deň) spôsobilo toxicitu u potomstva.

Ženy majú byť poučené, aby nedojčili počas liečby PREZISTOU kvôli možnosti výskytu nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa, odporúča sa ženám infikovaným vírusom HIV, aby nedojčili.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku darunaviru na fertilitu u ľudí. V štúdiách na potkanoch nemal darunavir vplyv na párenie a fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PREZISTA spolu s kobicistátom alebo ritonavikom nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov sa počas liečby PREZISTOU užívanou s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru vyskytli závraty. Na túto možnosť je potrebné myslieť pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Počas programu klinického vývoja (N = 2 613 predtým liečených pacientov, ktorí začali liečbu s PREZISTOU/ritonavikom 600/100 mg dvakrát denne), 51,3 % pacientov malo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Celkové priemerné trvanie liečby pacientov bolo 95,3 týždňov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických štúdiách a v spontánných hláseniach sú hnačka, nauzea, vyrážka, bolesť hlavy a vracanie. Najčastejšími závažnými reakciami sú akútne renálne zlyhanie, infarkt myokardu, imunoreštitučný zápalový syndróm, trombocytopenia, osteonekróza, hnačka, hepatitída a pyrexia.

V analýze po 96 týždňoch bol bezpečnostný profil PREZISTY/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u PREZISTY/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených pacientov. Nauzea bola miernej intenzity. V analýze po 192 týždňoch sa u doteraz neliečených pacientov, u ktorých liečba PREZISTOU/ritonavir 800/100 mg denne trvala priemerne 162,5 týždňa, neobjavili žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

Počas klinickej štúdie fázy III GS-US-216-130 s darunavirom/kobicistátom (N = 313 doposiaľ neliečených a predtým liečených pacientov), 66,5 % osôb zaznamenalo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Liečba trvala priemerne 58,4 týždňa. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli diarea (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežiaduce reakcie sú diabetes melitus, precitlivenosť (na liek), imunoreštitučný zápalový syndróm, vyrážka a vracanie.

Informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa postihnutia triedy orgánových systémov a podľa skupiny frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

*Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavir 800/100 mg v klinických štúdiách a v postmarketingovom sledovaní*

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
menej časté	herpes simplex
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
menej časté	trombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
zriedkavé	zvýšenie počtu eozinofilov
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm, precitlivenosť (na liek)
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
menej časté	hypotyreóza, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, hyperlipidémia
menej časté	dna, anorexia, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti, hyperglykémia, rezistencia na inzulín, pokles lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, zvýšená hladina LDH v krvi
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	insomnia
menej časté	depresia, dezorientácia, úzkosť, poruchy spánku, neprirodzené sny, nočné mory, pokles libida
zriedkavé	stav zmätenosti, zmeny nálady, nepokoj

<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolesti hlavy, periférna neuropatia, závraty
menej časté	letargia, parestézia, hypoestézia, dysgeúzia, porucha pozornosti, poškodenie pamäti, somnolencia
zriedkavé	synkopa, konvulzia, ageúzia, porucha fázy spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
menej časté	konjunktiválna hyperémia, suché oči
zriedkavé	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, predĺžený QT interval, tachykardia
zriedkavé	akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypertenzia, návaly horúčavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté	dyspnoe, kašeľ, epistaxa, podráždenie hrdla
zriedkavé	rinorea
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea
časté	vracanie, nauzea, bolesti brucha, zvýšená hladina amylázy v krvi, dyspepsia, zväčšenie brucha, flatulencia
menej časté	pankreatitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, aftózna stomatitída, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia
zriedkavé	stomatitída, hemateméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žľových ciest</i>	
časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
menej časté	hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej a pruritickej vyrážky), pruritus

menej časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitída, urtikária, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, alopecia, akné, suchá koža, sfarbenie nechtov
zriedkavé	DRESS, Stevenson-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, dermatitída, seboroická dermatitída, kožné lézie, xeroderma
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	myalgia, osteonekróza, svalové kŕče, svalová slabosť, artralgia, bolesti končatín, osteoporóza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
zriedkavé	muskuloskeletálna stuhnutosť, artritída, stuhnutie kĺbov
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, proteinúria, bilirubinúria, dyzúria, noktúria, polakizúria
zriedkavé	znížený renálny klírens kreatinínu
zriedkavé	kryštálová nefropatia <sup>§</sup>
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	asténia, únava
menej časté	pyrexia, bolesť na hrudi, periférne opuchy, nevoľnosť, pocit horúčavy, podráždenie, bolesť
zriedkavé	triaška, abnormálne pocity, xeróza

<sup>§</sup> nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh. Podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (revízia 2, september 2009) bola frekvencia výskytu tejto nežiaducej reakcie po uvedení lieku na trh stanovená pomocou „pravidla 3“.

#### *Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/kobicistátom u dospelých pacientov*

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
časté	precitlivosť (na liek)
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	neprirodzené sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
veľmi časté	bolesť hlavy

<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea, nauzea
časté	vracanie, bolesti brucha, zväčšenie brucha, dyspepsia, flatulencia, zvýšená hladina pankreatických enzýmov
menej časté	akútna pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálnych enzýmov
menej časté	hepatitída*, cytolytická hepatitída*
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej, pruritickej vyrážky, generalizovanej vyrážky a alergickej dermatitídy)
časté	angioedém, pruritus, urtikária
zriedkavé	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, Stevenson-Johnsonov syndróm*
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza*
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
časté	myalgia
menej časté	osteonekróza*
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
zriedkavé	kryštálová nefropatia*§
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	gynekomastia*
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	únava
menej časté	asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi

\* tieto nežiaduce reakcie na liek neboli hlásené v klinických štúdiách s darunavirom/kobicistátom, ale zaznamenali sa pri liečbe darunavirom/ritonavírom a možno ich očakávať aj s darunavirom/kobicistátom.

§ nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh. Podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (revízia 2, september 2009) bola frekvencia výskytu tejto nežiaducej reakcie po uvedení lieku na trh stanovená pomocou „pravidla 3“.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Vyrážka*

V klinických štúdiách bola vyrážka mierne až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní. Pre prípady závažných kožných reakcií pozri varovanie v časti 4.4. V štúdií s jednou skupinou, ktorá skúmala darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne a s iným antiretrovirotikami, 2,2 % pacientov ukončilo liečbu kvôli vyrážke.

Počas programu klinického vývoja raltegraviru sa u predtým liečených pacientov častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na kauzalitu, pri režimoch obsahujúcich PREZISTU/ritonavir + raltegravir v porovnaní s režimami obsahujúcimi PREZISTU/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez PREZISTY/ritonaviru. Vyrážka považovaná skúšajúcim za súvisiacu s liekom, sa vyskytla v podobnej

miere. Expozícii prispôsobené miery vyrážky (všetky príčiny) boli 10,9, 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientorokov a u vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4, 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientorokov. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a nevedli k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy*

Počas liečby inhibítormi proteáz, najmä v kombinácii s NRTI, sa vyskytli prípady zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy, myalgie, myozitídy a zriedkavo aj rabdomyolýzy.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovirusovej liečbe (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Imunoreštitučný zápalový syndróm*

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase zahájenia podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

#### *Krvácanie u pacientov s hemofiliou*

U pacientov s hemofiliou dostávajúcich antiretrovirálne inhibítory proteázy boli hlásené prípady zvýšeného spontánneho krvácania (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Posúdenie bezpečnosti PREZISTY s ritonavírom u detí a dospelých je založené na analýze 48-týždňových údajov o bezpečnosti z troch klinických štúdií fázy II. Boli hodnotené nasledovné populácie pacientov (pozri časť 5.1):

- 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí užívali PREZISTU tablety s nízkou dávkou ritonavíru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirusovými látkami.
- 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku od 3 do < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 20 kg (16 účastníkov od 15 kg do < 20 kg), ktorí užívali PREZISTU perorálnu suspenziu s nízkou dávkou ritonavíru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirusovými látkami.
- 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali PREZISTU tablety s nízkou dávkou ritonavíru jedenkrát denne spolu s inými antiretrovirusovými liekmi. (pozri časť 5.1).

Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto detí a dospelých podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých.

Bezpečnosť PREZISTY s kobicistátom u pediatrických pacientov sa hodnotila u dospelých vo veku 12 až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v klinickej štúdií GS-US-216-0128 (predtým liečení, virologicky suprimovaní pacienti, N = 7). Analýzy bezpečnosti tejto štúdie u dospelých nezistili nové riziká týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym bezpečnostným profilom darunavíru a kobicistátu u dospelých.

#### Iné osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

Spomedzi 1968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali PREZISTU spolu s ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C.

U súčasne infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť počiatočného a náhleho zvýšenia hladiny pečeňových transamináz ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s akútnym predávkovaním PREZISTOU užívanou s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru u ľudí sú obmedzené. Zdravým dobrovoľníkom sa darunavir podával vo forme perorálneho roztoku v jednorazových dávkach do 3 200 mg, resp. vo forme tabliet v jednorazových dávkach do 1 600 mg v kombinácii s ritonavírom bez toho, že by sa u nich pozorovali nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania PREZISTOU nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania PREZISTOU zahŕňa všeobecné podporné opatrenia, vrátane sledovania vitálnych znakov a pozorovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na vysokú väzbu darunaviru na plazmatické bielkoviny je nepravdepodobné, že by dialýza mala väčší význam pri eliminácii aktívnej látky z cirkulácie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: systémové antivirotiká, proteázové inhibítory, ATC kód: J05AE10

#### Mechanizmus účinku

Darunavir je inhibítor dimerizácie a katalytickej aktivity HIV-1 proteázy ( $K_D$  4,5 x 10<sup>-12</sup>M). Selektívne inhibuje odštiepenie HIV kódovaných polyproteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusom, čím zabráňuje tvorbe zrelých infekčných vírusových častíc.

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom a klinickým izolátom HIV-1 a laboratórnym kmeňom HIV-2 v akútne infikovaných líniiach T-buniek, mononukleárných bunkách z periférnej krvi človeka a ľudských monocytov/makrofágov so strednými hodnotami EC<sub>50</sub> v rozmedzí 1,2 až 8,5 nmol/l (0,7 až 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivírusovú aktivitu voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami EC<sub>50</sub> v rozmedzí od < 0,1 do 4,3 nmol/l.

Tieto hodnoty EC<sub>50</sub> sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87 µmol/l do > 100 µmol/l.

#### Rezistencia

Selekcia vírusu rezistentného na darunavir z divokého typu HIV-1 *in vitro* trvala pomerne dlho (> 3 roky). Vyselektované vírusy neboli schopné rásť v prítomnosti darunaviru v koncentráciách nad 400 nmol/l. U vírusov vyselektovaných v týchto podmienkach a vykazujúcich zníženú citlivosť voči darunaviru (23 až 50-násobne) sa v géne pre proteázu zistili substitúcie 2 až 4 aminokyselín. Zníženú citlivosť vznikajúcich vírusov na darunavir v selekcii nie je možné vysvetliť vznikom týchto mutácií proteázy.

Údaje z klinických štúdií s pacientmi liečenými ART (štúdia *TITAN* a zlúčená analýza štúdií *POWER* 1, 2 a 3 a štúdií *DUET* 1 a 2) preukázali, že virologická odpoveď na PREZISTU užívanú s nízkou dávkou ritonaviru bola znížená, keď boli na začiatku prítomné 3 a viac mutácií vedúcich k rezistencii

voči darunaviru (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V a L89V) alebo keď sa tieto mutácie vyvinuli počas liečby.

Zvýšenie východiskovej násobnej zmeny darunaviru v EC<sub>50</sub> (FC) súviselo s poklesom virologickej odpovede. Určila sa dolná a horná klinická hranica 10 a 40. Izoláty s východiskovou hodnotou FC ≤ 10 sú citlivé; izoláty s FC > 10 až 40 majú zníženú citlivosť; izoláty s FC > 40 sú rezistentné (pozri Klinické výsledky).

Vírusy izolované u pacientov s dávkou PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne, u ktorých sa vyskytlo spontánne virologické zlyhanie, ktoré boli citlivé na tipranavir na začiatku, zostali vo veľkej väčšine prípadov citlivé na tipranavir po liečbe.

Najnižšie miery rozvoja rezistencie vírusu HIV sú pozorované u pacientov doposiaľ neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení darunavirom v kombinácii s inou ART.

Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a stratu citlivosti na PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiách *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týždeň	ODIN 48. týždeň		TITAN 48. týždeň
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=298
Celkový počet virologických zlyhaní <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Spontánne	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Pacienti nereagujúci na liečbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa vyvinuli mutácie <sup>b</sup> v závere liečby, n/N				
Primárne (významné) mutácie PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa preukázala strata citlivosti na PI v závere liečby v porovnaní so začiatkom liečby, n/N				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzurovaný algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kópii/ml, okrem *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kópii/ml)

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

Nízke miery rozvoja rezistencie vírusu HIV-1 boli pozorované u pacientov doposiaľ neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení darunavirom/kobicistátom jedenkrát denne v kombinácii s inou ART a u pacientov predtým liečených ART bez RAM voči darunaviru, ktorí dostávali darunavir/kobicistát v kombinácii s inou ART. Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a rezistenciu voči PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdií GS-US-216-130.



GS-US-216-130 48. týždeň		
	Doposiaľ neliečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne N=295	Predtým liečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne N=18
Počet pacientov s virologickým zlyhaním <sup>a</sup> a údajmi o genotype, u ktorých sa vyvinuli mutácie <sup>b</sup> v závere liečby, n/N		
Primárne (významné) mutácie PI	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Počet pacientov s virologickým zlyhaním <sup>a</sup> a údajmi o fenotype, ktoré poukazujú na rezistenciu na PI v závere liečby <sup>c</sup> , n/N		
HIV PI		
Darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
Atazanavir	0/8	0/7
Indinavir	0/8	0/7
Lopinavir	0/8	0/7
Sakvinavir	0/8	0/7
Tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Virologické zlyhanie bolo definované ako: nikdy nepotlačené: potvrdené zníženie HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote a ≥ 50 kópii/ml v 8. týždni; rebound: HIV-1 RNA < 50 kópii/ml s následným potvrdením HIV-1 RNA na ≥ 400 kópii/ml alebo potvrdený nárast > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA z najnižšieho bodu; ukončenie s HIV-1 RNA ≥ 400 kópii/ml pri poslednej návšteve

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

<sup>c</sup> V GS-US-216-130 nebol úvodný fenotyp dostupný.

### Skrížená rezistencia

Násobná zmena (FC) darunaviru bola menej ako 10 pre 90 % z 3309 klinických izolátov rezistentných voči amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru a/alebo tipranaviru, čo naznačuje, že vírusy rezistentné voči väčšine PI zostávajú citlivé voči darunaviru.

V štúdiu *ARTEMIS* sa v prípade virologického zlyhania nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými PI. V štúdiu GS-US-216-130 sa v prípade virologického zlyhania nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými HIV PI.

### Klinické výsledky

Vplyv kobicistátu na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru sa hodnotil v štúdiu fázy I u zdravých osôb, ktorým sa podával darunavir 800 mg buď so 150 mg kobicistátu alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne. Farmakokinetické parametre darunaviru boli v ustálenom stave porovnateľné, keď bol posilnený kobicistátom alebo ritonavírom. Informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

### Dospelí pacienti

#### Účinnosť darunaviru 800 mg jedenkrát denne užívaného so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne u doposiaľ neliečených pacientov a u pacientov predtým liečených ART

GS-US-216-130 je otvorená štúdia fázy III s jednou skupinou, ktorá hodnotila farmakokinetiku, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť darunaviru s kobicistátom u 313 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 (295 doposiaľ neliečených pacientov a 18 predtým liečených pacientov). Títo pacienti dostávali darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne so základným režimom zvoleným skúšajúcim, ktorý obsahoval 2 aktívne NRTI.

U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí boli vhodní pre túto štúdiu, skriningové vyšetrenie rezistencie genotypu nepreukázalo RAM voči darunaviru a skriningové vyšetrenie plazmatickej HIV-1 RNA bolo

≥ 1 000 kópií/ml. Tabuľka nižšie uvádza údaje o účinnosti z analýzy v 48. týždni štúdie GS-US-216-130:

Výsledky v 48. týždni	GS-US-216-130		
	Doposiaľ neliečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=295	Predtým liečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=18	Všetci pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
priemerná zmena v HIV-1 RNA log oproti východiskovej hodnote (log <sub>10</sub> kópií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Priemerná zmena v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF

Účinnosť PREZISTY 800 mg jedenkrát denne užívanej so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne u pacientov doposiaľ neliečených ART

Dôkaz účinnosti PREZISTY/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne je založený na analýze 192-týždňových údajov z randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdie fázy III ARTEMIS u pacientov infikovaných HIV-1, ktorí doposiaľ neboli liečení antiretrovírusovou liečbou v porovnaní s PREZISTOU/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne s lopinavirom/ritonavírom 800/200 mg denne (užívané dvakrát denne, alebo jedenkrát denne). Obe ramená používali fixný základný režim, ktorý pozostával z tenofovir disoproxil fumarátu 300 mg jedenkrát denne a emtricitabinu 200 mg jedenkrát denne.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza údaje 48-týždňovej a 96-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie ARTEMIS:

Výsledky	ARTEMIS					
	48. týždeň <sup>a</sup>			96. týždeň <sup>b</sup>		
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>c</sup> Všetci pacienti	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
S východiskovou HIV-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
S východiskovou HIV-RNA ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
S východiskovým počtom buniek CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>

S východiskovým počtom buniek CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
medián zmeny v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Údaje založené na analýzach v 48. týždni

<sup>b</sup> Údaje založené na analýzach v 96. týždni

<sup>c</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>d</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

<sup>e</sup> Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

V 48-týždňovej analýze sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu PREZISTOU/ritonavírom, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (OP, z angl. On Protocol). Tieto výsledky sa potvrdili v analýze údajov 96-týždňovej liečby v štúdiu ARTEMIS. Tieto výsledky boli zachované do 192. týždňa liečby v štúdiu ARTEMIS.

Účinnosť PREZISTY 600 mg dvakrát denne užívanej so 100 mg ritonaviru dvakrát denne u pacientov predtým liečených ART

Údaje o účinnosti kombinácie PREZISTA a ritonavir (600/100 mg dvakrát denne) u pacientov predtým liečených ART sú založené na analýze 96 týždňovej štúdie fázy III TITAN u pacientov predtým liečených ART, ktorí ešte neužívali lopinavir, na analýze 48 týždňovej štúdie fázy III ODIN u pacientov predtým liečených ART bez DRV-RAM a na analýze údajov z 96 týždňov trvajúcich štúdií fázy IIb POWER 1 a 2 u pacientov predtým liečených ART s vysokou rezistenciou na PI.

TITAN je randomizovaná, kontrolovaná, otvorená štúdia fázy III porovnávajúca PREZISTU podávanú spolu s ritonavirom (600/100 mg dvakrát denne) verzus lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denne) u dospelých pacientov predtým liečených ART infikovaných HIV-1, ktorí ešte neužívali lopinavir. Obe ramená používali optimalizovaný základný režim (OBR, z angl. Optimised Background Regimen), ktorý pozostával z minimálne 2 antiretrovirových (NRTI s alebo bez NNRTI).

Nižšie uvedená tabuľka uvádza údaje 48-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie TITAN.

TITAN			
Výsledky	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne + OBR N=297	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
medián zmeny v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

<sup>c</sup> NC=F

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu PREZISTOU/ritonavírom, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 400 a < 50 kópií/ml, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol). Tieto výsledky sa potvrdili v analýze údajov z 96 týždňov trvajúcej liečby v štúdiu TITAN, pričom v 96. týždni malo 60,4 % pacientov v ramene s PREZISTOU/ritonavírom HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s 55,2 % pacientov v ramene s lopinavirom/ritonavírom [rozdiel: 5,2 %, 95 % CI (-2,8; 13,1)].

**ODIN** je randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne a PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 predtým liečených ART, u ktorých skríningové vyšetrenie rezistencie genotypu nepreukázalo RAM voči darunaviru (t.j. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a skríningové vyšetrenie HIV-1 RNA bolo > 1 000 kópií/ml. Analýza účinnosti je založená na liečbe trvajúcej 48 týždňov (pozri tabuľku nižšie). Obe ramená použili optimalizovaný základný režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výsledky	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=296	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
S východiskovým počtom buniek CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S kmeňom HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Iné <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

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

<sup>d</sup> Rozdiel stredných hodnôt

<sup>e</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu PREZISTOU/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s PREZISTOU/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol).

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne sa nemá používať u tých pacientov liečených ART, ktorí majú jednu alebo viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l (pozri časť 4.2 a 4.4). U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje.

**POWER 1 a POWER 2** sú randomizované, kontrolované štúdie porovnávajúce PREZISTU užívanú spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s kontrolnou skupinou užívajúcou inhibítora proteáz vybraný skúšajúcim u pacientov infikovaných HIV-1, ktorí predtým absolvovali viac ako jeden neúspešný liečebný režim zahŕňajúci inhibítora proteáz (PI). V oboch štúdiách bol použitý OBR zahŕňajúci aspoň 2 NRTI s enfuvirtidom (ENF) alebo bez neho.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené údaje 48-týždňovej a 96-týždňovej analýzy účinnosti zo zlúčených štúdií *POWER 1* a *POWER 2*.

Spoločné údaje získané v štúdiách <i>POWER 1</i> a <i>POWER 2</i>						
Výsledky	48. týždeň			96. týždeň		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg 2x denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg 2x denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami
HIV RNA < 50 kópii/ml <sup>a</sup>	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) <sup>c</sup>	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Výpočet na základe algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward).

<sup>c</sup> 95 % interval spoľahlivosti.

Analýza údajov z 96 týždňov trvajúcej liečby v štúdiách *POWER* preukázala zachovanú antiretrovirovú účinnosť a imunologický benefit.

Z 59 pacientov, ktorí reagovali na liečbu úplnou supresiou vírusu (< 50 kópii/ml) v 48. týždni, 47 pacientov (80 % respondérov na liečbu v 48. týždni) naďalej reagovalo na liečbu v 96. týždni.

*Východiskový genotyp alebo fenotyp a virologický výsledok*

Východiskový genotyp a FC darunaviru (zmena citlivosti vzhľadom k východiskovej hodnote) sa ukázal ako prediktívny faktor virologického výsledku.

*Podiel (%) pacientov s odpoveďou (HIV-1 RNA < 50 kópii/ml v týždni 24) na PREZISTU užívanú spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) u východiskového genotypu<sup>a</sup> a východiskovej FC darunaviru pri užívaní enfuvirtidu (ENF): podľa analýz liečby štúdií *POWER* a *DUET*.*

Odpoveď (HIV-1 RNA < 50 kópii/ml v 24. týždni) %, n/N	Počet východiskových mutácií <sup>a</sup>				Východisková DRV FC <sup>b</sup>			
	Všetky rozpätia	0-2	3	≥ 4	Všetky rozpätia	≤ 10	10-40	> 40
Všetci pacienti	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
Pacienti neužívajúci/opako- vane užívajúci ENF <sup>c</sup>	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pacienti s <i>de novo</i> ENF <sup>d</sup>	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

<sup>a</sup> Počet mutácií zo zoznamu mutácií spojených so znížením odpovede na kombináciu PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V alebo L89V)

<sup>b</sup> násobná zmena v EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> "Pacienti neužívajúci/opakovane užívajúci ENF", t.j. pacienti, ktorí neužívali ENF alebo tí, ktorí ENF užívali, ale nie prvýkrát.

<sup>d</sup> "Pacienti s *de novo* ENF", t.j. pacienti, ktorí užívali ENF prvýkrát.

## Pediatrickí pacienti

### Účinnosť PREZISTY s ritonavírom u pediatrických pacientov

Pediatrickí pacienti od 6 do < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg predtým liečení ART DELPHI je otvorená štúdia fázy II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, toleranciu a účinnosť PREZISTY s nízkou dávkou ritonavíru u 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg. Títo pacienti užívali PREZISTU/ritonavir dvakrát denne spolu s inými antiretrovírusovými látkami (pre odporúčané dávkovanie v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta pozri časť 4.2). Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusového zaťaženia HIV-1 RNA v plazme o najmenej 1,0 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote.

V tejto štúdii bolo pacientom so zvýšeným rizikom prerušenia liečby z dôvodu intolerancie perorálneho roztoku ritonavíru (napr. averzia voči chuti) umožnené prejsť na užívanie kapsúl. Zo 44 pacientov užívajúcich perorálny roztok ritonavíru, 27 prešlo na užívanie 100 mg kapsúl a prekročilo dávku ritonavíru odvodenú od telesnej hmotnosti bez zmien v sledovanej bezpečnosti.

DELPHI	
Výsledky po 48. týždni	PREZISTA/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Výpočet na základe algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

Podľa cenzurovaného TLOVR algoritmu pre nevírologické zlyhanie u 24 (30,0 %) pacientov došlo k virologickému zlyhaniu, z nich u 17 (21,3 %) pacientov sa objavil rebound fenomén a 7 (8,8 %) pacientov neodpovedalo na liečbu.

### Pediatrickí pacienti vo veku 3 až < 6 rokov predtým liečení ART

U 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART vo veku od 3 do < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 20 kg bola farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť PREZISTY/ritonavíru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami hodnotená v otvorenej štúdii fázy II, *ARIEL*. Pacienti dostávali dávku dvakrát denne v závislosti od ich telesnej hmotnosti, pacienti s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denne a pacienti s telesnou hmotnosťou 15 kg až < 20 kg dostávali darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrát denne. Virologická odpoveď, definovaná ako percento pacientov s potvrdenou plazmatickou hladinou < 50 HIV-1 RNA kópií/ml, bola v 48. týždni hodnotená u 16 pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 15 kg až < 20 kg a u 5 pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávajúcich PREZISTU/ritonavir v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami (pozri časť 4.2 pre odporúčanie dávkovania podľa telesnej hmotnosti).

ARIEL		
Výsledky po 48. týždni	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg až < 15 kg N=5	15 kg až < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+ percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	4	4
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> NC=F

Dostupné sú obmedzené údaje o účinnosti u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg, a preto neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrickí pacienti vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART

**DIONE** je otvorená štúdia fázy II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, toleranciu a účinnosť PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne spolu s inými antiretrovírusovými látkami. Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusového zaťaženia HIV-1 RNA v plazme o najmenej 1,0 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote.

DIONE	
Výsledky v 48. týždni	PREZISTA/ritonavir N = 12
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	83,3 % (10)
CD4+ percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	14
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> pokles vírusového zaťaženia v plazme oproti východiskovej hodnote	100 %

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

Účinnosť PREZISTY s kobicistátom u pediatrických pacientov

V otvorenej štúdii fázy II/III GS-US-216-0128 sa hodnotila účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetika darunaviru 800 mg a kobicistátu 150 mg (podávané ako samostatné tablety) a najmenej 2 NRTI u 7 dospelých predtým liečených virologicky suprimovaných pacientov infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg. Pacienti boli na stabilnom antiretrovírusovom režime (najmenej 3 mesiace), ktorý pozostával z darunaviru podávaného s ritonavírom v kombinácii s dvoma NRTI. Pacienti prešli z ritonaviru na kobicistát 150 mg jedenkrát denne a pokračovali s darunavirom (N = 7) a dvoma NRTI.

Virologický výsledok u dospelých s predchádzajúcou liečbou ART a s virologickou supresiou v 48. týždni	
GS-US-216-0128	
Výsledok v 48. týždni	Darunavir/kobicistát + najmenej 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa FDA Snapshot Approach	85,7 % (6)
Medián percentuálnej zmeny CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>a</sup>	-6,1 %
Medián zmeny počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>a</sup>	-342 buniek/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Bez imputácie (pozorované údaje).

Gravidita a obdobie po pôrode

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne) v kombinácii so základným režimom bol hodnotený v klinickej štúdii s 36 gravidnými ženami (18 v každej skupine) počas druhého a tretieho trimestra a po pôrode. Virologická odpoveď sa udržala počas trvania štúdie v oboch skupinách. U detí narodených 31 pacientkám, ktoré zotrvali na antivirotickej liečbe až do pôrodu, sa nevyskytol prenos z matky na dieťa. Nevyskytli sa žiadne nové klinicky významné zistenia

týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym profilom bezpečnosti darunaviru/ritonaviru u dospelých infikovaných HIV-1 (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného v kombinácii s kobicistátom alebo s ritonavírom sa skúmali u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov infikovaných vírusom HIV-1. Expozícia voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bola vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vyššiu expozičiu voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi je možné vysvetliť na základe vyšších koncentrácií  $\alpha_1$ -kyslého glykoproteínu (AAG) u pacientov infikovaných vírusom HIV-1, čo vedie k vyššej väzbe darunaviru na plazmatický AAG, a tým aj k vyšším koncentráciám tejto látky v plazme.

Darunavir sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A. Kobicistát a ritonavir inhibujú CYP3A, v dôsledku čoho sa výrazne zvyšujú plazmatické koncentrácie darunaviru.

Informácie o farmakokinetických vlastnostiach kobicistátu si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

### Absorpcia

Darunavir sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní. Pri podávaní v kombinácii s ritonavírom v nízkej dávke sa maximálne plazmatické koncentrácie darunaviru obyčajne dosiahnu v priebehu 2,5 - 4 hodín.

Absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom perorálnom podaní samotného darunaviru v dávke 600 mg bola približne 37 %, pričom pri podávaní ritonaviru v dávke 100 mg dvakrát denne sa zvýšila približne na 82 %. Po jednorazovom perorálnom podaní darunaviru v dávke 600 mg v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne sa systémová expozičiu voči darunaviru zvýšila 14-násobne (pozri časť 4.4).

Pri užívaní nalačno bola relatívna biologická dostupnosť darunaviru v prítomnosti kobicistátu alebo nízkej dávky ritonaviru nižšia ako pri užívaní lieku s jedlom. Z toho dôvodu sa tablety PREZISTY musia užívať spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom a jedlom. Druh jedla nemá vplyv na expozičiu voči darunaviru.

### Distribúcia

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem samotného darunaviru  $88,1 \pm 59,0$  l (stredný  $\pm$  SD) a v prítomnosti 100 mg ritonaviru podávaného dvakrát denne bol zvýšený na  $131 \pm 49,9$  l (stredný  $\pm$  SD).

### Biotransformácia

*In vitro* štúdie využívajúce mikrozómy pečene človeka (HLM) naznačujú, že darunavir sa metabolizuje najmä oxidatívnym metabolizmom. Darunavir sa výrazne metabolizuje prostredníctvom systému CYP v pečeni a takmer výlučne prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4. V štúdiu skúmajúcej aplikáciu darunaviru označeného rádioaktívnym  $^{14}\text{C}$  zdravým dobrovoľníkom sa zistilo, že väčšina rádioaktivity v plazme po jednorazovom podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg pochádzala z pôvodného liečiva. U ľudí sa zistila prítomnosť najmenej 3 oxidatívnych metabolitov darunaviru, pričom všetky z nich mali aktivitu proti divokému typu HIV najmenej 10x nižšiu ako darunavir.

### Eliminácia

Po podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg označeného rádioaktívnym  $^{14}\text{C}$  sa 79,5 % rádioaktivity zachytilo v stolici a 13,9 % rádioaktivity sa zachytilo v moči. Rádioaktivita nezmeneného darunaviru v stolici predstavovala 41,2 % a v moči predstavovala 7,7 % z podanej



dávky. Terminálny polčas eliminácie darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom bol približne 15 hodín.

Klírens darunaviru (150 mg) podaného intravenózne v monoterapii bol 32,8 l/h, kým pri kombinácii s nízko dávkovaným ritonavírom 5,9 l/h.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 74 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg preukázala, že dávky PREZISTY/ritonaviru podávané v závislosti od telesnej hmotnosti, mali za následok expozíciu darunaviru porovnateľnú s expozíciou u dospelých pacientov užívajúcich PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 14 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkovanie založené na telesnej hmotnosti viedlo k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 12 pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART, ukázala, že dávka PREZISTY/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne viedla k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne. Z toho dôvodu sa rovnaké dávkovanie jedenkrát denne môže použiť u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg s predchádzajúcou liečbou bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ ≥ 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l (pozri časť 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 10 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 14 kg až < 20 kg preukázala, že dávky odvodené od telesnej hmotnosti viedli k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Farmakokinetické modelovanie a simulácia expozície darunaviru u pediatrických pacientov vo veku 3 až < 18 rokov navyše potvrdili expozície darunaviru, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách a umožnili určenie dávkovania PREZISTY/ritonaviru jedenkrát denne v závislosti na telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg, ktorí buď predtým nedostávali liečbu ART alebo u predtým liečených pediatrických pacientov bez DRV-RAM\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ ≥ 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l (pozri časť 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru 800 mg podávaného súběžne s kobicistátom 150 mg u pediatrických pacientov sa skúmala u 7 dospievajúcich vo veku 12 až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v štúdiu GS-US-216-0128. Geometrický priemer expozície u dospievajúcich (AUC<sub>tau</sub>) bol pri darunavire podobný a pri kobicistáte sa zvýšil o 19 % v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u dospelých, ktorí dostávali darunavir v dávke 800 mg spolu s kobicistátom v dávke 150 mg v štúdiu GS-US-216-0130. Rozdiel pozorovaný pri kobicistáte sa nepovažoval za klinicky významný.

	<b>Dospelí v štúdiu GS-US-216-0130, 24. týždeň (Referencia)<sup>a</sup> Priemer (% CV) GLSM</b>	<b>Dospievajúci v štúdiu GS-US-216-0128, 10. deň (Test)<sup>b</sup> Priemer (% CV) GLSM</b>	<b>Pomer GLSM (90 % CI) (Test/Referencia)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Farmakokinetický parameter DRV</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79 – 1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83 – 1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34 – 1,48)
<b>Farmakokinetický parameter COBI</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95 – 1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00 – 1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51 – 3,22)

<sup>a</sup> Intenzívne farmakokinetické údaje z 24. týždňa od účastníkov, ktorí dostávali DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Intenzívne farmakokinetické údaje z 10. dňa od účastníkov, ktorí dostávali DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N = 59 pre AUC<sub>tau</sub> a C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> V štúdiu GS-US-216-0128 sa na účely odhadu AUC<sub>tau</sub> a C<sub>tau</sub> použila koncentrácia pred podaním dávky (0 hodín) ako náhrada koncentrácie pri 24 hodinách.

<sup>e</sup> N = 57 resp. N = 5 pre GLSM C<sub>tau</sub> v štúdiu GS-US-216-0130 resp. v štúdiu GS-US-216-0128.

### Starší ľudia

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika darunaviru sa výraznejšie nelíši u pacientov s infekciou HIV vo vekovom rozmedzí od 18 do 75 rokov (n = 12, vek ≥ 65 rokov) (pozri časť 4.4). U pacientov starších ako 65 rokov boli k dispozícii iba obmedzené údaje.

### Pohlavie

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa u žien s infekciou HIV zistila mierne vyššia expozícia voči darunaviru (o 16,8 %) ako u mužov infikovaných HIV. Tento rozdiel nemá žiadny klinický význam.

### Porucha funkcie obličiek

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s <sup>14</sup>C rádioaktívne označeným darunavirom s ritonavírom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

Aj keď sa podávanie darunaviru nesledovalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa zistilo, že stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 30 - 60 ml/min, n=20) nemá väčší vplyv na farmakokinetiku darunaviru u pacientov s infekciou HIV (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Porucha funkcie pečene

Darunavir sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. V štúdiu s opakovaným podaním lieku PREZISTA užívaná s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) sa preukázalo, že celkové koncentrácie darunaviru v plazme u subjektov s miernou (Childova-Pughova trieda A, n=8) a stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B, n=8) poruchou funkcie pečene boli porovnateľné s tými u zdravých subjektov. Koncentrácie voľného darunaviru boli približne o 55 % (Childova-Pughova Trieda A) a 100 % (Childova-Pughova trieda B) vyššie. Klinický význam tohto nárastu nie je známy, preto treba

PREZISTU užívať so zvýšenou opatrnosťou. Účinok ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku darunaviru nebol dosiaľ študovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

#### Gravidita a obdobie po pôrode

Expozícia celkovému darunaviru a ritonaviru po užití darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu bola všeobecne nižšia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode. V prípade neviazaného (t.j. aktívneho) darunaviru však boli farmakokinetické parametre menej znížené počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode z dôvodu zvýšenia neviazanej frakcie darunaviru počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode.

<b>Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=12)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=12)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
$C_{min}$ , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

<b>Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=17)</b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=15)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{min}$ , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 28 %, 26 % a 26 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 18 %, 16 % nižšie a o 2 % vyššie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 33 %, 31 % a 30 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 29 %, 32 % a 50 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg jedenkrát denne počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru. U žien dostávajúcich darunavir/kobicistát počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty celkovej  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  darunaviru o 49 %, 56 % a 92 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty celkovej  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  darunaviru o 37 %, 50 % a 89 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Bola tiež výrazne znížená neviazaná frakcia, vrátane zníženia hladín  $C_{min}$  okolo 90 %. Hlavnou príčinou týchto nízkych expozícií je výrazné zníženie expozície kobicistátu v dôsledku indukcie enzýmu súvisiaceho s graviditou (pozri nižšie).

<b>Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/kobicistátu 800/150 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=7)</b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=6)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Expozícia kobicistátu bola počas gravidity nižšia, čo potenciálne vedie k zníženému posilneniu darunaviru. Počas druhého trimestra gravidity boli  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  a  $C_{min}$  kobicistátu o 50 %, 63 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Počas tretieho trimestra gravidity boli  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  a  $C_{min}$  kobicistátu o 27 %, 49 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie so samotným darunavirom sa vykonali v dávkovaní až do klinických hladín u myší, potkanov a psov, kým štúdie s jeho kombináciou s ritonavírom sa vykonali u potkanov a psov.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u myší, potkanov a psov sa zistili len obmedzené účinky liečby darunavirom. Identifikovaným cieľovým orgánom u hlodavcov bol hemopoetický systém, koagulačný systém, pečeň a štítina žľaza. Pozoroval sa premenlivý, ale mierny pokles parametrov v súvislosti s erytrocytmi spolu s predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času.

Zmeny boli pozorované v pečeni (hypertrofia hepatocytov, vakuolizácia, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov) a štítnej žľazy (folikulárna hypertrofia). U laboratórnych potkanov viedla kombinácia darunaviru s ritonavírom k miernemu zvýšeniu účinku na parametre červených krviniek, pečene a štítnu žľazu a k zvýšeniu incidencie ostrovčekov fibrózy v pankrease (iba u samcov laboratórnych potkanov) v porovnaní so samotným darunavirom. U psov sa nepozorovali žiadne väčšie známky toxicity ani cieľové orgány toxicity pri rovnakej expozícii ako u človeka, ktorý užíva odporúčané dávky.

V štúdiu u potkanov bol znížený počet corpora lutea a implantácií v prípade maternálnej toxicity. Na druhej strane sa nepozorovali žiadne účinky na párenie alebo plodnosť po podávaní darunaviru v dávkach do 1000 mg/kg/deň a pri expozícii ( $AUC$  - 0,5-násobok) nižšej ako u človeka dostávajúceho odporúčané dávky. Pri podávaní rovnako veľkých dávok samotného darunaviru sa u potkanov a králikov nepozorovala teratogenita podobne ako u myší dostávajúcich darunavir v kombinácii s ritonavírom. Stupeň expozície bol nižší ako u človeka dostávajúceho odporúčané dávky. Pri hodnotení prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov, darunavir podávaný samostatne alebo v kombinácii s ritonavírom viedol k prechodnému zníženiu prírastku telesnej hmotnosti u dojčených mláďat a došlo k miernemu oneskoreniu v otvorení očí a uší. Darunavir v kombinácii s ritonavírom spôsobil zníženie prežívania mláďat, ktoré sa prejavilo nepriaznivou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečiva u mláďat prostredníctvom materského mlieka a/alebo maternálnej toxicity. Darunavir podávaný ako samotný alebo v kombinácii s ritonavírom neovplyvnil žiadne funkcie po odstavení. U juvenilných laboratórnych potkanov, ktorí dostávali darunavir 23. – 26. deň, sa pozorovala zvýšená mortalita s krčmi u niektorých zvierat. Medzi 5. a 11. dňom života bola expozícia v plazme, pečeni a mozgu výrazne vyššia ako u dospelých laboratórnych potkanov po porovnateľných dávkach v mg/kg. Po 23. dni života bola expozícia porovnateľná s tou u dospelých potkanov. Zvýšená expozícia bola pravdepodobne aspoň čiastočne z dôvodu nezrelosti enzýmov metabolizujúcich liek u juvenilných zvierat. U juvenilných potkanov neboli spozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou dávkami 1000 mg/kg darunaviru (jednorazová dávka) v 26. deň veku alebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) od 23. do 50. dňa veku a expozícia a profil toxicity boli porovnateľné s tými, pozorovanými u dospelých potkanov.

PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru sa nemá používať u detí mladších ako 3 roky z dôvodu nejasnosti ohľadom miery rozvoja hematoencefalickej bariéry a pečeneých enzýmov.

Karcinogénny potenciál darunaviru bol vyhodnotený pri podávaní lieku myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. Myšiam boli podávané denné dávky 150, 450 a 1000 mg/kg a potkanom boli podávané dávky 50, 150 a 500 mg/kg. Výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov stúpil v závislosti od dávky a pozoroval sa u samcov a samíc oboch živočíšnych druhov. U samcov potkanov sa vyskytli adenómy folikulárnych buniek štítnej žľazy. Podávanie darunaviru nespôsobilo štatisticky významný nárast iných benígnych alebo malígnych novotvarov u myší alebo potkanov. Pozorované hepatocelulárne tumory a tumory štítnej žľazy u hlodavcov sa považujú za obmedzené z hľadiska významnosti pre človeka. Opakované podávanie darunaviru potkanom spôsobilo indukciu mikrozomálnych enzýmov v pečeni a zvýšilo vylučovanie hormónov štítnej žľazy, ktoré predurčuje potkanov, ale nie ľudí, na výskyt neoplaziem štítnej žľazy. Pri najvyšších testovaných dávkach boli systémové expozície (založené na AUC) darunaviru 0,4- až 0,7-násobkom (myši) a 0,7- až 1-násobkom (potkany) v pomere k expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Po dvoch rokoch podávania darunaviru pri expozíciách na úrovni alebo pod úrovňou expozícií u ľudí sa pozorovali zmeny na obličkách u myší (nefróza) a u potkanov (chronická progresívna nefropatia).

Darunavir nebol mutagénny ani genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch a mikronukleového testu u myší *in vivo*.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hyprolóza  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karmelózy  
monohydrát kyseliny citrónovej  
sukralóza  
jahodová krémová aróma  
ochucovacia aróma  
nátriummetylparabenát (E219)  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke. Nevystavujte nadmernej teplote.

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

200 ml fľaša z jantárovožltého skla s polypropylénovým uzáverom s puzdrom z LDPE obsahujúca viacero dávok a s 6 ml perorálnou dávkovacou pipetou so odstupňovaním po 0,2 ml. Hrdlo fľaše je vyplnené vložkou z polyetylénu nízkej hustoty (LDPE), ktorá je prispôsobená pipete.

PREZISTA perorálna suspenzia je dostupná v balení s jednou fľašou.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pred každým použitím fľašu prudko potraсте. Priložená perorálna dávkovacia pipeta sa nemá používať na iné lieky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/06/380/006

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. február 2007  
Dátum posledného predĺženia: 19. september 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZOV LIEKU

PREZISTA 75 mg filmom obalené tablety  
PREZISTA 150 mg filmom obalené tablety  
PREZISTA 600 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### PREZISTA 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

### PREZISTA 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

### PREZISTA 600 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje maximálne 2,750 mg žltého farbiva FCF (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

### PREZISTA 75 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

9,2 mm dlhá, biela tableta vo forme kapsúl s nápisom „75“ na jednej strane a „TMC“ na druhej strane.

### PREZISTA 150 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

13,7 mm dlhá, biela, oválna tableta s nápisom „150“ na jednej strane a „TMC“ na druhej strane.

### PREZISTA 600 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

21,1 mm dlhá, oranžová, oválna tableta s nápisom „600MG“ na jednej strane a „TMC“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

PREZISTA podávaná súbežne s nízkou dávkou ritonaviru je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu pacientov s infekciou vyvolanou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) (pozri časť 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg tablety sa môžu použiť na stanovenie vhodného režimu dávkovania (pozri časť 4.2):

- Pri liečbe infekcie HIV-1 u dospelých pacientov predtým liečených antiretrovírusovou liečbou (ART), vrátane tých s intenzívnou predchádzajúcou liečbou.
- Pri liečbe infekcie HIV-1 u pediatrických pacientov od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg.

Pri rozhodovaní o začatí liečby PREZISTOU užívanou spolu s nízkou dávkou ritonaviru je potrebné dôkladne zvážiť liekovú anamnézu jednotlivého pacienta a schémy mutácií súvisiace s rôznymi

agentmi. Používanie PREZISTY má byť odvodené od geno- a fenotypizácie (ak sú dostupné) a liečebnej anamnézy (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu môže začať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV. Po začatí liečby PREZISTOU treba pacientov poučiť, aby nemenili dávku, liekovú formu ani neprerušovali liečbu bez toho, aby sa neporadili so svojím lekárom.

### Dávkovanie

PREZISTA sa vždy podáva perorálne v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru, ktorý zlepšuje jej farmakokinetiku, a s inými antiretrovírusovými liekmi. Z toho dôvodu je pred začatím kombinovanej liečby PREZISTOU a ritonavírom potrebné prečítať si Súhrn charakteristických vlastností ritonaviru.

PREZISTA je tiež dostupná vo forme perorálnej suspenzie na použitie u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety lieku PREZISTA (prosím, pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku PREZISTA perorálna suspenzia).

### *Dospelí pacienti liečení ART*

Odporúčané dávkovanie je 600 mg dvakrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a s jedlom. PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 600 mg dvakrát denne.

Užívanie 75 mg a 150 mg tabliet na dosiahnutie odporúčanej dávky je vhodné v prípade možnej precitlivenosti na niektoré farbivá alebo v prípade ťažkostí s prehĺtaním 600 mg tabliet.

### *Dospelí pacienti predtým neliečení ART*

Odporúčené dávkovanie u pacientov predtým neliečených ART nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety.

### *Pediatrickí pacienti predtým neliečení ART (vo veku 3 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg)*

Dávka PREZISTY a ritonaviru u pediatrických pacientov odvodená od ich telesnej hmotnosti sa uvádza v tabuľke nižšie.

<b>Odporúčaná dávka tabliet PREZISTY a ritonaviru<sup>a</sup> na liečbu predtým neliečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)</b>	
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka (jedenkrát denne s jedlom)</b>
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedenkrát denne
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedenkrát denne
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedenkrát denne

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 mg/ml

*Pediatrickí pacienti liečení ART (vo veku 3 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg)*  
Zvyčajne sa odporúča PREZISTA dvakrát denne súčasne s ritonavírom a s jedlom.

Dávkovanie PREZISTY a ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom sa môže použiť u pacientov s predchádzajúcou liečbou antiretrovírotikami, ale bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+ ≥ 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l.

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

Dávka PREZISTY a ritonaviru u pediatrických pacientov odvodená od ich telesnej hmotnosti sa uvádza v tabuľke nižšie. Odporúčaná dávka PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne).



<b>Odporúčaná dávka tabliet PREZISTY a ritonaviru<sup>a</sup> u predtým liečených pediatrických pacientov (3 až 17 rokov)</b>		
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka (jedenkrát denne s jedlom)</b>	<b>Dávka (dvakrát denne s jedlom)</b>
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedenkrát denne	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir dvakrát denne
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedenkrát denne	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir dvakrát denne
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jedenkrát denne	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir dvakrát denne

<sup>a</sup> perorálny roztok ritonaviru: 80 mg/ml

U pediatrických pacientov predtým liečených ART sa odporúča testovanie genotypu HIV. Ak testovanie genotypu HIV nie je k dispozícii, dávkovanie PREZISTY/ritonaviru jedenkrát denne sa odporúča u pediatrických pacientov, ktorí predtým neužívali HIV proteázové inhibítory, a dávkovanie dvakrát denne sa odporúča u pacientov, ktorí predtým užívali HIV proteázové inhibítory.

Použitie výlučne 75 mg a 150 mg tabliet alebo 100 mg/ml perorálnej suspenzie na dosiahnutie odporúčanej dávky PREZISTY môže byť vhodné, keď existuje riziko precitlivenosti na niektoré farbivo.

#### *Odporúčanie pri vynechaní dávky*

V prípade, že pacient zabudne užiť dávku PREZISTY a/alebo ritonaviru do 6 hodín od doby, kedy liek zvyčajne užíva, treba ho poučiť, že má užiť predpísanú dávku s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby použitia uplynie viac ako 6 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

Toto usmernenie vyplynulo z 15 hodinového polčasu darunaviru v prítomnosti ritonaviru a odporúčaného dávkovacieho intervalu približne 12 hodín.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY s ritonavírom sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku PREZISTY s ritonavírom až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Skúsenosti s použitím v tejto populácii sú obmedzené, a preto sa má PREZISTA používať v tejto vekovej skupine so zvýšenou opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Darunavir sa metabolizuje v pečňovom systéme. U pacientov s miernou (Childova-Pughova Trieda A) alebo stredne ťažkou (Childova-Pughova Trieda B) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, avšak týmto pacientom sa má PREZISTA podávať so zvýšenou opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje. Ťažká porucha funkcie pečene môže viesť k zvýšeniu expozície darunaviru a k zhoršeniu jeho bezpečnostného profilu. Z toho dôvodu sa PREZISTA nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova Trieda C) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

PREZISTA/ritonavir sa nemá používať u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg, pretože dávka pre túto populáciu nebola stanovená na dostatočnom počte pacientov (pozri časť 5.1).

PREZISTA/ritonavir sa nemá používať u detí mladších ako 3 roky z dôvodu bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 5.3).

Dávkovací režim PREZISTY a ritonaviru závislý na telesnej hmotnosti je uvedený v tabuľkách vyššie.

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Počas gravidity a po pôrode nie je potrebná úprava dávky darunaviru/ritonaviru. PREZISTA/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.2).

#### Spôsob podávania

Pacientov treba poučiť, aby užívali PREZISTU s nízkou dávkou ritonaviru do 30 minút po jedle. Druh jedla neovplyvňuje expozíciu darunaviru (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou (Childova-Pughova Trieda C) poruchou funkcie pečene.

Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A ako napríklad rifampicín a PREZISTY spolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie rastlinných preparátov obsahujúcich výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru a liečiv, ktorých metabolizmus je vysoko závislý na CYP3A, a ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie sú spojené s vážnymi a/alebo život ohrozujúcimi účinkami. Medzi tieto liečivá patria napr.:

- alfuzosín
- amiodarón, bepridil, dronedarón, ivabradín, chinidín, ranolazín
- astemizol, terfenadín
- kolchicín, keď sa používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.5)
- námeľové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetín
- domperidón
- naloxegol
- lurazidón, pimozid, kvetiapín, sertindol (pozri časť 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálne (pre upozornenie na midazolam podávaný parenterálne, pozri časť 4.5)
- sildenafil - keď sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, avanafil
- simvastatín, lovastatín a lomitapid (pozri časť 4.5)
- tikagrelor (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Odporúča sa pravidelné sledovanie virologickej odpovede. V prípade nedostatočnej alebo žiadnej virologickej odpovede sa má urobiť test na rezistenciu.

PREZISTA sa musí vždy podávať perorálne s nízkou dávkou ritonaviru, ktorý zlepšuje farmakokinetiku darunaviru a v kombinácii s inými antiretrovirotikami (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby PREZISTOU si preto pozrite Súhrn charakteristických vlastností ritonaviru.

Zvyšovanie dávkovania ritonaviru oproti odporúčaniam v časti 4.2 významnejšie neovplyvňuje koncentrácie darunaviru. Neodporúča sa meniť dávku ritonaviru.

Darunavir sa viaže prevažne na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto lieky, ktoré sa vysoko viažu na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, môžu znemožniť túto väzbu (pozri časť 4.5).

#### Pacienti liečení ART – dávkovanie jedenkrát denne

PREZISTA užívaná v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne u pacientov liečených ART sa nemá používať u pacientov s jednou alebo viacerými mutáciami vedúcimi k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo s hladinou HIV-1 RNA  $\geq 100\,000$  kópií/ml alebo počtom buniek CD4+  $< 100$  buniek  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2). V tejto populácii sa neskúmali iné kombinácie s optimalizovaným základným režimom (OBR) ako  $\geq 2$  NRTI. U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

#### Pediatrická populácia

PREZISTA sa neodporúča používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg (pozri časti 4.2 a 5.3).

#### Gravidita

PREZISTA/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko. Opatrnosť je potrebná u gravidných žien súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu ďalej znižovať expozíciu darunaviru (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### Starší ľudia

Keďže k dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní PREZISTY u pacientov starších ako 65 rokov, pri podávaní PREZISTY starším pacientom je potrebná opatrnosť vzhľadom k vyššiemu výskytu zhoršenej funkcie pečene a pridružených chorôb, alebo k inej liečbe (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Závažné kožné reakcie

Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) boli u 0,4 % pacientov hlásené závažné kožné reakcie, ktoré mohla sprevádzať horúčka a/alebo zvýšenie transamináz. Zriedkavo bola hlásená lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevenson-Johnsonov syndróm ( $< 0,1$  %) a počas postmarketingových skúseností bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza. Ak sa objavia známky alebo príznaky závažnej kožnej reakcie, liečba PREZISTOU sa má okamžite prerušiť. Príznaky môžu zahŕňať, ale nemusia byť obmedzené na, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgier, orálne lézie, konjunktivitídu, hepatitídu a/alebo eozinofíliu.

Vyrážka sa častejšie vyskytla u predtým liečených pacientov, ktorí boli liečení PREZISTOU/ritonavírom spolu s raltegravírom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali PREZISTU/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez PREZISTY (pozri časť 4.8).

Darunavir obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. PREZISTA sa má podávať opatrne pacientom so známou alergiou na sulfónamid.

#### Hepatotoxicita

Počas užívania PREZISTY bola hlásená liekom indukovaná hepatitída (napr. akútna hepatitída, cytolytická hepatitída). Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) bola hepatitída hlásená u 0,5 % pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou antiretrovirálnou terapiou s PREZISTOU/ritonavírom. Pacienti s dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy B alebo C, podstupujú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane vážnych a potenciálne smrteľných hepatických nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírovej liečby hepatitídy B alebo C, obráťte sa na relevantnú informáciu o týchto liekoch.

Pred začatím liečby PREZISTOU/ritonavírom sa majú urobiť vhodné laboratórne vyšetrenia a pacienti majú byť sledovaní aj počas liečby. U pacientov s chronickou hepatítidou, cirhózou alebo u pacientov, ktorí mali pred liečbou zvýšenú hladinu transamináz, treba zväžiť zvýšené sledovanie AST/ALT, najmä počas prvých mesiacov po začatí liečby PREZISTOU/ritonavírom.

Ak sa vyskytne alebo sa zhorší dysfunkcia pečene (vrátane klinicky významného zvýšenia pečeňových enzýmov a/alebo príznakov ako únava, anorexia, nauzea, žltacka, tmavý moč, citlivosť pečene, hepatomegália) u pacientov užívajúcich PREZISTU/ritonavir, treba okamžite zväžiť zastavenie alebo prerušenie liečby.

### Pacienti s pridruženými ochoreniami

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so závažnými poruchami pečene sa účinnosť a bezpečnosť PREZISTY nestanovovala, preto je PREZISTA u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaná. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunaviru v plazme sa PREZISTA musí používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ochorením obličiek sa nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania darunaviru/ritonavíru. Darunavir aj ritonavir sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a preto je nepravdepodobné, že by sa dali z cirkulácie významnejšie odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy. Preto sa u týchto pacientov nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Pacienti s hemofiliou*

U pacientov s hemofiliou A a B liečených PI sa opísali prípady väčšieho krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal dodatočný faktor VIII. Vo viac ako polovici prípadov sa pokračovalo v liečbe PI, prípadne sa táto liečba obnovila po jej dočasnom prerušení. Niektorí autori naznačili možnosť kauzálnej súvislosti, hoci mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Z toho dôvodu je potrebné hemofilikov upozorniť na možnosť väčšieho krvácania.

#### *Telesná hmotnosť a metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

### Osteonekróza

Napriek tomu, že etiológia ochorenia závisí od mnohých faktorov (vrátane užívania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, vážnej imunosupresie, vyššieho BMI), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovírusovej liečbe (CART). Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

### Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom resp. so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obvyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od zahájenia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby. Príkladom môže byť cytomegalovírusová retinitída, generalizované alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Je nutné zhodnotiť všetky prejavy zápalového ochorenia a v prípade potreby zahájiť liečbu. Ďalej sa v klinických štúdiách

s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktivácia herpesu simplex a herpesu zoster.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktivácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

#### Liekové interakcie

Niektoré štúdie interakcií sa uskutočnili s darunavirom v nižších dávkach ako sú odporúčané. Účinky na súbežne podávané lieky môžu byť preto podhodnotené a môže byť potrebné klinické sledovanie bezpečnosti. Pre úplnú informáciu o liekových interakciách pozri časť 4.5.

Efavirenz v kombinácii s posilnenou PREZISTOU jedenkrát denne môže viesť k zníženiu  $C_{min}$  darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s PREZISTOU, treba použiť režim dávkovania PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.5).

Život ohrozujúce a smrteľné liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A a P-glykoproteínu (P-gp; pozri časti 4.3 a 4.5).

PREZISTA 600 mg tablety obsahujú žlté farbivo FCF (E110), ktoré môže vyvolať alergickú reakciu.

PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg tablety obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

##### **Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným ritonavikom**

Darunavir a ritonavir sú inhibítormi CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Súbežné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi metabolizovanými najmä CYP3A a/alebo CYP2D6 alebo transportovanými P-gp môže viesť k zvýšeniu systémovej expozície týchto liekov, čo by mohlo zosilniť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a viesť k nežiaducim účinkom.

Súbežné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi, ktorých aktívne metabolity sú vytvorené prostredníctvom CYP3A, môže vyústiť do znížených plazmatických koncentrácií týchto aktívnych metabolitov, čo môže potenciálne viesť k strate ich terapeutického efektu (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie kombinovať s liekmi, ktorých metabolizmus výrazne závisí od CYP3A, a ktorých vyššia systémová expozícia je sprevádzaná závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami (t.j. ktoré majú úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3).

Celkové zvýšenie farmakokinetického účinku ritonavikom viedlo približne k 14-násobnému zvýšeniu systémovej expozície darunaviru, po jednorazovej 600 mg perorálnej dávke darunaviru v kombinácii s ritonavikom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne. Z toho dôvodu sa PREZISTA môže používať len v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru, ktorý zlepšuje farmakokinetiku darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2).

Klinická štúdia s viacerými liekmi, ktoré sú metabolizované cytochrómami CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 dokázala nárast aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibíciu aktivity CYP2D6 v prítomnosti darunaviru/ritonaviru, čo sa môže pripisovať prítomnosti nízkej dávky ritonaviru. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi, ktoré sa predovšetkým metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (napríklad flekainid, propafenon, metoprolol), môže vyústiť do zvýšených plazmatických koncentrácií týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi predovšetkým metabolizovanými prostredníctvom

CYP2C9 (napríklad warfarín) a CYP2C19 (napríklad metadon), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Napriek tomu, že sa účinok na CYP2C8 sledoval iba *in vitro*, súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru a liekov predovšetkým metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 (napríklad paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid), môže vyústiť do zníženia systémových expozícií týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Ritonavir inhibuje transportérov P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 a súbežné podávanie so substrátmi týchto transportérov môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto zlúčenín (napr. dabigatran etexilát, digoxín, statíny a bosentan; pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

### **Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru/ritonaviru**

Darunavir a ritonavir sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A. Očakáva sa, že lieky indukujúce činnosť CYP3A zvýšia klírens darunaviru a ritonaviru, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný, lopinavir). Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru v kombinácii s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A môže znížiť klírens darunaviru a ritonaviru a môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru (napr. indinavir, azolové antimykotiká ako klotrimazol). Tieto interakcie sú opísané v nižšie uvedenej tabuľke interakcií.

### **Tabuľka interakcií**

Interakcie medzi PREZISTOU/ritonavírom a antiretrovirotikami a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie. Smer šípky pri každom farmakokinetickom parametri je založený na 90 % intervale spoľahlivosti stredného geometrického pomeru v rámci 80-125 % rozpätia ( $\leftrightarrow$ ), pod ním ( $\downarrow$ ) alebo nad ním ( $\uparrow$ ) (neurčené ako „ND“ (z angl. not determined)).

Niekoľko štúdií interakcií (v tabuľke nižšie označené ako #) sa uskutočnili s nižšími ako odporúčanými dávkami darunaviru alebo s iným režimom dávkovania (pozri časť 4.2 Dávkovanie). Účinky súbežne podávaných liekov môžu byť preto podhodnotené a môže byť potrebné klinické sledovanie bezpečnosti.

Nižšie uvedený zoznam príkladov liekových interakcií nie je úplný a z toho dôvodu sa majú v informácii o každom lieku, ktorý sa súbežne podáva s PREZISTOU, vyhľadať informácie o metabolickej dráhe, dráhach interakcií, potenciálnych rizikách a špecifických aktivitách, ktoré sa majú uskutočniť s ohľadom na súbežné podávanie.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Príklady liekov podľa terapeutického oblasti</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súbežnom podávaní</b>
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV</b>		
<b><i>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22 % dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38 % dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11 % darunavir $\leftrightarrow$ * * Použitím porovnania údajov zo skríženej štúdie s historickými údajmi o farmakokinetike	PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Raltegravir	Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles koncentrácie darunaviru v plazme.	V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky významný. PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a raltegraviru sa môže užívať bez úpravy dávky.

<b>Nukleo(z)idové inhibitory reverznej transkriptázy (NRTI)</b>		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC ↓ 9 % didanozín C <sub>min</sub> ND didanozín C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a didanozínu sa môže užívať bez úpravy dávok. Didanozín sa má podávať nalačno, preto ho treba užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití PREZISTY/ritonaviru s jedlom.
Tenofovir disoproxil 245 mg jedenkrát denne <sup>‡</sup>	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 % #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 % (↑ tenofovirus v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súbežnom podávaní PREZISTY a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s tenofovir disoproxilom môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxické lieky.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovirus alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s PREZISTOU s nízkou dávkou ritonaviru.
Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	Neskúmalo sa. Vzhľadom na rôzne cesty eliminácie ostatných NRTI zidovudín, emtricitabín, stavudín, lamivudín, ktoré sa vylučujú prevažne renálnou cestou a abakavir, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP450, sa pri ich kombinácii s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru nepredpokladajú žiadne liekové interakcie.	PREZISTA podávaná súbežne s nízkou dávkou ritonaviru sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky.
<b>Nenukleo(z)idové inhibitory reverznej transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ efavirenz v dôsledku inhibície CYP3A) (↓ darunaviru v dôsledku indukcie CYP3A)	Pri súbežnom podávaní PREZISTY a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované klinické sledovanie toxicity centrálného nervového systému spojené so zvýšenou expozíciou voči efavirenz.  Efavirenz v kombinácii s PREZISTOU/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne môže viesť k zníženiu C <sub>min</sub> darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s PREZISTOU/ritonavírom, treba použiť režim dávkovania PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).
Etravirín 100 mg dvakrát denne	etravirín AUC ↓ 37 % etravirín C <sub>min</sub> ↓ 49 % etravirín C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s etravirínom 200 mg dvakrát denne sa môže užívať bez úpravy dávky.

<p>Nevirapín 200 mg dvakrát denne</p>	<p>nevirapín AUC ↑ 27 % nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 18 % #darunavir: koncentrácie sa zhodovali s údajmi z minulosti. (↑ nevirapínu v dôsledku inhibície CYP3A)</p>	<p>PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s nevirapínom sa môže užívať bez úpravy dávky.</p>
<p>Rilpivirín 150 mg jedenkrát denne</p>	<p>rilpivirín AUC ↑ 130 % rilpivirín C<sub>min</sub> ↑ 178 % rilpivirín C<sub>max</sub> ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 11 % darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s rilpivirínom sa môže užívať bez úpravy dávky.</p>
<p><b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - bez doplnkového súbežného podávania nízkej dávky ritonaviru<sup>†</sup></b></p>		
<p>Atazanavir 300 mg jedenkrát denne</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52 % atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: porovnanie atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jedenkrát denne vs. atazanavir 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s darunavirom/ritonavírom 400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.</p>	<p>PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky.</p>
<p>Indinavir 800 mg dvakrát denne</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125 % indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44 % #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.</p>	<p>Pri intolerancii súbežného podávania PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom je indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne.</p>



<p>Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42 % #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17 % #sakvinavir AUC ↓ 6 % #sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18 % #sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6 %</p> <p>Sakvinavir: porovnanie sakvinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denne vs. sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dvakrát denne Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii so sakvinavirom 1 000 mg dvakrát denne.</p>	<p>Neodporúča sa kombinovať PREZISTU podávanú s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom.</p>
<p><b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - podávané s nízkou dávkou ritonaviru<sup>†</sup></b></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denne</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23 % lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 %<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51 %<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21 %<sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13 % lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55 % darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21 %</p> <p><sup>‡</sup> na základe neštandardizovaných veľkostí dávky</p>	<p>Vzhľadom na pokles AUC darunaviru o 40 %, kombinácie vhodných dávok neboli stanovené. Preto je súbežné podávanie PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru a lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<p><b>CCR5-ANTAGONISTY</b></p>		
<p>Maravirok 150 mg dvakrát denne</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305 % maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129 % koncentrácie darunaviru, ritonaviru sa zhodovali s údajmi z minulosti</p>	<p>Keď sa maravirok podáva s PREZISTOU s nízkou dávkou ritonaviru, jeho dávka má byť 150 mg dvakrát denne.</p>
<p><b>ANTAGONISTA α1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV</b></p>		
<p>Alfuzosín</p>	<p>Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)</p>	<p>Súbežné podávanie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru a s alfuzosínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<p><b>ANESTETIKÁ</b></p>		
<p>Alfentanil</p>	<p>Neskúmalo sa. Metabolizmus alfentanilu je sprostredkovaný CYP3A a v podstate môže byť inhibovaný PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru.</p>	<p>Súbežné použitie s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.</p>

<b>LIEKY PROTI ANGÍNE/ANTIARYTMIKÁ</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón  Amiodarón Bepridil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmík. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmík a PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné.  Súbežné podávanie PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru a amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín 0,4 mg jednorazová dávka	digoxín AUC ↑ 61 % digoxín C <sub>min</sub> ND digoxín C <sub>max</sub> ↑ 29 % (↑ digoxínu v dôsledku možnej inhibície P-gp)	Vzhľadom na to, že digoxín má úzky terapeutický index, v prípade, že pacienti liečení darunavirom/ritonavirou užívajú digoxín, odporúča sa na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želateľný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	klaritromycín AUC ↑ 57 % klaritromycín C <sub>min</sub> ↑ 174 % klaritromycín C <sub>max</sub> ↑ 26 % # darunavir AUC ↓ 13 % # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 % # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % Pri podávaní s PREZISTOU/ritonavirou neboli zistené koncentrácie metabolitu 14-OH-klaritromycínu. (↑ klaritromycínu v dôsledku inhibície CYP3A a možnej inhibície P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s PREZISTOU užívanou spolu s nízkou dávkou ritonaviru.  Odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností klaritromycínu.
<b>ANTIKOAGULANT/INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a týchto antikoagulantov môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp).	Užívanie posilnenej PREZISTY a priameho perorálneho antikoagulantu (PPA), ktorý je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 a transportovaný P-gp, sa neodporúča, pretože to môže viesť k zvýšenému riziku krvácania.

Dabigatran etexilát Edoxaban	dabigatran etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg</u> <u>jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64 %  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát</u> <u>denne:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22 %	Darunavir/ritonavir: Má sa zväziť klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky PPA, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, vrátane dabigatranu etexilátu a edoxabanu, podáva súbežne s PREZISTOU/rtv.
Tikagrelor	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a tikagreloru môže zvýšiť koncentrácie tikagreloru (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu).	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a tikagreloru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klopidogrel	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s posilnenou PREZISTOU znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu.	Súbežné podávanie klopidogrelu s posilnenou PREZISTOU sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča.
Warfarín	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní warfarínu a darunaviru s ritonavírom môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.	Pri súbežnom podávaní warfarínu s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).
<b>ANTI-KONVULZÍVA</b>		
Fenobarbital Fenytoín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že fenobarbital a fenytoín znižujú plazmatické koncentrácie darunaviru a lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia enzýmov CYP450)	PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie používať v kombinácii s týmito liečivami.
Karbamazepín 200 mg dvakrát denne	karbamazepín AUC ↑ 45 % karbamazepín C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamazepín C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Neodporúča sa žiadna úprava dávky PREZISTY/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať PREZISTU/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich účinkov spojených s karbamazepínom. Je potrebné sledovať koncentrácie karbamazepínu a titrovať jeho dávku až do dosiahnutia primeranej odpovede. Na základe zistení môže byť potrebné znížiť dávku karbamazepínu o 25 % až 50 %, ak sa podáva s PREZISTOU/ritonavírom.
Klonazepam	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s klonazepamom sa odporúča klinické monitorovanie.

<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
<p>Paroxetín 20 mg jedenkrát denne</p> <p>Sertralín 50 mg jedenkrát denne</p> <p>Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón</p>	<p>paroxetín AUC ↓ 39 % paroxetín C<sub>min</sub> ↓ 37 % paroxetín C<sub>max</sub> ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔ sertralín AUC ↓ 49 % sertralín C<sub>min</sub> ↓ 49 % sertralín C<sub>max</sub> ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6 % #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Súbežné použitie PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A).</p>	<p>Ak sa antidepresíva podávajú súbežne s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, odporúčaný prístup je titrácia dávky antidepresíva na základe klinického posúdenia odpovede na antidepresívum. Navyše u pacientov na ustálenej dávke týchto antidepresív, ktorí začínajú liečbu PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum.</p> <p>Keď sa tieto antidepresíva podávajú s PREZISTOU s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.</p>
<b>ANTIEMETIKÁ</b>		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a posilnenej PREZISTY je kontraindikované.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Vorikonazol	Neskúmalo sa. Ritonavir môže znížiť plazmatické koncentrácie vorikonazolu. (indukcia enzýmov CYP450)	Vorikonazol sa nesmie používať spolu s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Neskúmalo sa. PREZISTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie antimykotika a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol alebo flukonazol môže zvýšiť koncentrácie darunaviru. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Klotrimazol	Neskúmalo sa. Súbežné systémové použitie klotrimazolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo klotrimazolu. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (na základe farmakokinetického modelu populácie)	
<b>ANTIURATIKÁ</b>		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súbežné použitie kolchicínu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť expozíciu kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	<p>Ak je potrebné súbežné podávanie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť.</p> <p>U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kolchicín s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).</p>

<b>ANTIMALARIKÁ</b>		
Artemeter/ lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18 % dihydroartemisinín AUC ↓ 18 % dihydroartemisinín C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinín C <sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantrín AUC ↑ 175 % lumefantrín C <sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantrín C <sub>max</sub> ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinácia PREZISTY a artemeteru/lumefantrínu sa môže podávať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatnosťou.
<b>ANTITUBERKULOTIKÁ</b>		
Rifampicín Rifapentín	Neskúmalo sa. Rifapentín a rifampicín sú silnými induktormi CYP3A a bolo dokázané, že spôsobujú významné zníženie koncentrácií iných proteázových inhibítorov, čo môže vyústiť do zlyhania antivirologickej odpovede a rozvinutia rezistencie (indukcia enzýmu CYP450). Pri pokusoch prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky iných proteázových inhibítorov s nízkou dávkou ritonaviru, sa s rifampicínom zistila vysoká frekvencia pečňových reakcií.	Kombinácia rifapentínu a PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.  Súbežné podávanie rifampicínu a PREZISTY spolu s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň	rifabutin AUC <sup>**</sup> ↑ 55 % rifabutin C <sub>min</sub> <sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> <sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68 % darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39 % <sup>**</sup> súčet účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit)  Štúdia interakcií preukázala porovnateľnú systémovú expozíciu rifabutinu v liečbe samotným rifabutinom 300 mg jedenkrát denne a v liečbe rifabutinom 150 mg jedenkrát každý druhý deň spolu s PREZISTOU/ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s približne 10-násobným zvýšením dennej expozície aktívneho metabolitu 25- <i>O</i> -desacetylrifabutinu. Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) sa zvýšila 1,6-násobne, pričom C <sub>max</sub> zostala porovnateľná. Údaje o porovnaní s referenčnou dávkou 150 mg jedenkrát denne nie sú k dispozícii.  (Rifabutin je induktorom a substrátom enzýmov CYP3A.) Keď sa PREZISTA užívaná spolu s 100 mg ritonavírom podávala spolu s rifabutinom (150 mg jedenkrát každý druhý deň) pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície darunaviru.	U pacientov užívajúcich kombináciu s PREZISTOU súbežne užívanou s ritonavírom je nevyhnutná redukcia zvyčajnej dávky rifabutinu 300 mg/deň o 75 % (t.j. rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň) a zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutinom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutinu a/alebo sledovanie hladiny rifabutinu. Treba brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu PREZISTY/ritonaviru, toto zvýšenie expozície darunaviru v prítomnosti rifabutinu nevyžaduje úpravu dávky PREZISTY/ritonaviru. Na základe farmakokinetického modelu možno dávku zredukovať o 75 % aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutinu ako 300 mg/deň.

<b>ANTINEOPLASTIKÁ</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín  Everolimus Irinotekan	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní týchto liekov a PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súbežnom užívaní PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru a jedného z týchto liekov proti rakovine je potrebná opatnosť.  Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.
<b>ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ</b>		
Kvetiapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom. Zvýšené koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme (pozri časť 4.3).
Perfenazín Risperidón Tioridazín  Lurazidón Pimozid Sertindol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp)	Môže byť potrebné zníženie dávky týchto liekov, keď sa podávajú súbežne s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru.  Súbežné podávanie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru alurazidónu, pimozidu alebo sertindolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>β-BLOKÁTORY</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní PREZISTY s beta blokátormi sa odporúča klinické sledovanie. Má sa zväziť zníženie dávky beta blokátora.
<b>BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA</b>		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamil	Nesledovalo sa. Môže sa očakávať, že PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru bude zvyšovať plazmatické koncentrácie blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s PREZISTOU a s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov.

<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Kortikosteroidy metabolizované hlavne CYP3A (vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu)	Flutikazón: v klinickej štúdií, pri ktorej sa zdravým dobrovoľníkom dvakrát denne počas 7 dní podávali kapsuly ritonaviru 100 mg spolu s 50 µg flutikazónpropionátu intranazálne (štyrikrát denne), sa významne zvýšili sérové hladiny flutikazónpropionátu, zatiaľ čo prirodzená hladina kortizolu klesla približne o 86 % (pri 90 % intervale spoľahlivosti 82 % - 89 %). Vyššie účinky možno očakávať, keď sa flutikazón inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a súčasne inhalovali alebo intranazálne užili flutikazón. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru nie sú dosiaľ známe.  Ďalšie kortikosteroidy: interakcia sa neskúmala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súbežne s PREZISTOU s nízkou dávkou ritonaviru, čo vedie k zníženým koncentráciám kortizolu v sére.	Súbežné použitie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru a kortikosteroidov (všetky cesty podania), ktoré sú metabolizované CYP3A môže zvýšiť riziko vzniku systémových kortikosteroidných účinkov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie.  Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými CYP3A sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pacientovi nepreváži riziko, pričom v tomto prípade majú byť pacienti sledovaní s ohľadom na systémové kortikosteroidné účinky.  Najmä pri dlhodobom používaní sa majú zvažovať alternatívne kortikosteroidy, ktoré sú menej závislé na metabolizme CYP3A, napr. beklometazón.
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmalo sa. Dexametazón môže znížiť plazmatickú koncentráciu darunaviru. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má podávať so zvýšenou opatnosťou, ak sa užíva spolu s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru.
<b>ANTIENDOTELÍNY</b>		
Bosentan	Neskúmalo sa. Súbežné použitie bosentanu a PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie bosentanu. Očakáva sa, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP3A)	Ak sa podáva súbežne s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru, má sa u pacienta sledovať tolerovateľnosť bosentanu.
<b>ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)</b>		
<b>Proteázové inhibítory NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť expozíciu grazopreviru. (inhibícia CYP3A a OATP1B)	Súbežné použitie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru a s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základe teoretických úvah môže posilnená PREZISTA zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3)	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča.

<b>RASTLINNÉ LIEČIVÁ</b>		
Lubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že lubovník bodkovaný spôsobuje pokles plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru. (indukcia CYP450)	PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie podávať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi výťažok z lubovníka bodkovaného ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (pozri časť 4.3). Ak už pacient užíva lubovník bodkovaný, užívanie ukončíte, a ak je to možné, skontrolujte vírusové hladiny. Expozícia darunaviru (a tiež expozičia ritonaviru) sa môže po ukončení užívania lubovníka bodkovaného zvýšiť. Indukujúci účinok môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po ukončení liečby lubovníkom bodkovaným.
<b>INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Lovastatín Simvastatín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že lovastatín a simvastatín budú mať zreteľne zvýšené plazmatické koncentrácie, ak sa budú podávať súbežne s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru. (inhibícia CYP3A)	Zvýšené plazmatické koncentrácie lovastatínu alebo simvastatínu môžu vyvolať myopatiu, vrátane rhabdomyolýzy. Súbežné použitie PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatínom a simvastatínom je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↑ 3-4 krát atorvastatín C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 krát atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ ≈2 krát # darunavir/ritonavir	Ak je potrebné súbežné podávanie atorvastatínu s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné na základe klinickej odpovede.
Pravastatín 40 mg jednorazová dávka	pravastatín AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatín C <sub>min</sub> ND pravastatín C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> u niektorých subjektov sa pozoroval až 5-násobný nárast	Ak je potrebné súbežné podávanie pravastatínu s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou pravastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
Rosuvastatín 10 mg jedenkrát denne	rosuvastatín AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> na základe publikovaných údajov s darunavirom/ritonavírom	Ak je potrebné súbežné podávanie rosuvastatínu s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou rosuvastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
<b>INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY</b>		
Lomitapid	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že posilnená PREZISTA zvýši expozičiu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>INHIBÍTORE H<sub>2</sub>-RECEPTORA</b>		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s inhibítormi H <sub>2</sub> -receptora sa môže užívať bez úpravy dávky.



<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov.  Súbežné použitie everolimu a PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.
<b>INHALAČNÉ BETA-AGONISTY</b>		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súbežné použitie salmeterolu a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súbežné použitie salmeterolu a PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.
<b>NARKOTICKE ANALGETIKÁ / LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDCH</b>		
Metadon individuálna dávka v rozsahu od 55 mg do 150 mg jedenkrát denne	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %	Na začiatku užívania spolu s PREZISTOU/ritonavikom nie je potrebná úprava dávky metadonu. Avšak zvýšené dávky metadonu môžu byť potrebné kvôli indukcii metabolizmu ritonavikom pri súbežnom podávaní počas dlhšieho časového obdobia. Z toho dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Buprenorfin/naloxón 8/2 mg–16/4 mg jedenkrát denne	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloxón AUC ↔ naloxón C <sub>min</sub> ND naloxón C <sub>max</sub> ↔	Klinický význam zvýšenia farmakokinetických parametrov norbuprenorfinu nebol stanovený. Úprava dávky buprenorfinu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s PREZISTOU/ritonavikom, ale odporúča sa pozorné sledovanie príznakov intoxikácie opiátmi.
Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických predpokladov môže posilnená PREZISTA zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY a týchto analgetík sa odporúča klinické monitorovanie.

<b>ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV</b>		
Drospirenón Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)	Neskúmalo sa s darunavirom/ritonavikom.	Pri súbežnom podávaní PREZISTY a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii.
Etinylestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup> noretisterón AUC ↓ 14 % <sup>β</sup> noretisterón C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup> noretisterón C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> s darunavirom/ritonavikom	Pacientkam užívajúcim hormonálnu antikoncepciu na báze estrogénov v kombinácii s PREZISTOU a s nízkou dávkou ritonaviru sa odporúča zmeniť resp. rozšíriť formy antikoncepcie.  U pacientok užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu.
<b>ANTAGONISTY OPIOIDOV</b>		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a naloxegolu je kontraindikované.
<b>FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	V štúdií skúmajúcej interakcie <sup>#</sup> sa pozorovala porovnateľná systémová expozícia voči sildenafilu po jednorazovom podaní samotného sildenafilu v dávke 100 mg a po jednorazovom podaní sildenafilu v dávke 25 mg v kombinácii s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinácia avanafilu a PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri súbežnom použití iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s PREZISTOU, užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, je potrebná opatrnosť. Ak je indikované súbežné podávanie PREZISTY a nízkej dávky ritonaviru so sildenafilom, vardenafilom alebo tadalafilom, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg za obdobie 72 hodín.

<p>Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Neskúmalo sa. Súbežné použitie sildenafilu alebo tadalafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a darunaviru užívaného s nízkou dávkou ritonaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie sildenafilu alebo tadalafilu. (inhibícia CYP3A)</p>	<p>Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súbežnom podávaní PREZISTY a nízkej dávky ritonaviru nebola stanovená.</p> <p>Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súbežné podávanie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie sa súbežné podávanie tadalafilu s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru neodporúča.</p>
<b>INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY</b>		
<p>Omeprazol 20 mg jedenkrát denne</p>	<p># darunavir AUC ↔ # darunavir C<sub>min</sub> ↔ # darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>PREZISTU užívanú s nízkou dávkou ritonaviru je možné súbežne podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez nutnosti úpravy dávkovania.</p>
<b>SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ</b>		
<p>Buspirón Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterálny) Zolpidem</p> <p>Midazolam (perorálny) Triazolam</p>	<p>Neskúmalo sa. Sedatíva/hypnotiká sú výrazne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Súbežné použitie s PREZISTOU/ritonavírom môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácií týchto liekov.</p> <p>Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Údaje o súbežnom použití parenterálneho midazolamu s inými proteázovými inhibítormi naznačujú možné 3-4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.</p>	<p>Pri súbežnom podávaní PREZISTY s týmito sedatívami/hypnotikami sa odporúča klinické sledovanie a má sa zväziť zníženie dávky sedatív/hypnotík.</p> <p>Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru, má sa tak uskutočniť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, ktoré zabezpečuje dôkladné klinické sledovanie a vhodnú lekársku starostlivosť v prípade respiračného útlmu a/alebo predĺženého útlmu. Treba zväziť úpravu dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka.</p> <p>Súbežné použitie PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru a triazolamu alebo perorálneho midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<b>LIEČBA PREDČASNEJ EJAKULÁCIE</b>		
<p>Dapoxetín</p>	<p>Neskúmalo sa.</p>	<p>Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a dapoxetínu je kontraindikované.</p>
<b>UROLOGIKÁ</b>		

Fesoterodín Solifenacín	Neskúmalo sa.	Používajte s opatnosťou. Monitorujte nežiaduce reakcie fesoterodínu alebo solifenacínu, môže byť potrebné zníženie dávky fesoterodínu alebo solifenacínu.
----------------------------	---------------	--

# Štúdie sa uskutočnili s nižšími ako sú odporúčané dávky darunaviru alebo s iným dávkovacím režimom (pozri časť 4.2 Dávkovanie).

† Účinnosť a bezpečnosť používania PREZISTY so 100 mg ritonaviru a s niektorým iným HIV PI (napr. (fos)amprenavir a tipranavir) nebola u pacientov s HIV stanovená. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča.

‡ Štúdiá sa uskutočnili s tenofovir disoproxil fumarátom 300 mg jedenkrát denne.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Vo všeobecnosti, keď sa rozhoduje o použití antiretrovirotik na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca, treba vziať do úvahy údaje o zvieratách ako aj klinické skúsenosti s gravidnými ženami.

S darunavirom sa nevykonali žiadne primerané ani dobre kontrolované štúdie o vplyve na graviditu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru sa môže podávať gravidným ženám len vtedy, ak prínos liečby prevýši možné riziká.

### Laktácia

Nie je známe, či sa darunavir vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch sa preukázalo vylučovanie darunaviru do mlieka a pri vysokých hladinách (1 000 mg/kg/deň) spôsobilo toxicitu u potomstva.

Ženy majú byť poučené, aby nedojčili počas liečby PREZISTOU kvôli možnosti výskytu nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa, odporúča sa ženám infikovaným vírusom HIV, aby nedojčili.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku darunaviru na fertilitu u ľudí. V štúdiách na potkanoch nemal darunavir vplyv na párenie a fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PREZISTA spolu s ritonavírom nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov sa počas liečby PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru vyskytli závraty. Na túto možnosť je potrebné myslieť pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Počas programu klinického vývoja (N = 2 613 predtým liečených pacientov, ktorí začali liečbu s PREZISTOU/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne), 51,3 % pacientov malo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Celkové priemerné trvanie liečby pacientov bolo 95,3 týždňov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických štúdiách a v spontánných hláseniach sú hnačka, nauzea, vyrážka, bolesť hlavy a vracanie. Najčastejšími závažnými reakciami sú akútne renálne zlyhanie, infarkt myokardu, imunoreštitučný zápalový syndróm, trombocytopenia, osteonekróza, hnačka, hepatitída a pyrexia.

V analýze po 96 týždňoch bol bezpečnostný profil PREZISTY/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u PREZISTY/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených pacientov. Nauzea bola miernej intenzity. V analýze po 192 týždňoch sa u doteraz neliečených pacientov, u ktorých liečba PREZISTOU/ritonavir 800/100 mg denne trvala priemerne 162,5 týždňa, neobjavili žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa postihnutia triedy orgánových systémov a podľa skupiny frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

#### *Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavir 800/100 mg v klinických štúdiách a v postmarketingovom sledovaní*

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
menej časté	herpes simplex
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
menej časté	trombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
zriedkavé	zvýšenie počtu eozinofilov
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm, precitlivenosť (na liek)
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
menej časté	hypotyreóza, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, hyperlipidémia
menej časté	dna, anorexia, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti, hyperglykémia, rezistencia na inzulín, pokles lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, zvýšená hladina LDH v krvi
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	insomnia
menej časté	depresia, dezorientácia, úzkosť, poruchy spánku, neprirodzené sny, nočné mory, pokles libida
zriedkavé	stav zmätenosti, zmeny nálady, nepokoj
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolesti hlavy, periférna neuropatia, závraty
menej časté	letargia, parestézia, hypoestézia, dysgeúzia, porucha pozornosti, poškodenie pamäti, somnolencia

zriedkavé	synkopa, konvulzia, ageuzia, porucha fázy spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
menej časté	konjunktiválna hyperémia, suché oči
zriedkavé	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, predĺžený QT interval, tachykardia
zriedkavé	akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpítácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypertenzia, návaly horúčavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté	dyspnoe, kašeľ, epistaxa, podráždenie hrdla
zriedkavé	rinorea
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea
časté	vracanie, nauzea, bolesti brucha, zvýšená hladina amylázy v krvi, dyspepsia, zväčšenie brucha, flatulencia
menej časté	pankreatitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, aftózna stomatitída, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia
zriedkavé	stomatitída, hemateméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
menej časté	hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej a pruritickej vyrážky), pruritus
menej časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitída, urtikária, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, alopecia, akné, suchá koža, sfarbenie nechtov
zriedkavé	DRESS, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, dermatitída, seboroická dermatitída, kožné lézie, xeroderma

neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	myalgia, osteonekróza, svalové kŕče, svalová slabosť, artralgia, bolesti končatín, osteoporóza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
zriedkavé	muskuloskeletálna stuhnutosť, artritída, stuhnutie kĺbov
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, proteinúria, bilirubinúria, dyzúria, noktúria, polakizúria
zriedkavé	znižený renálny klírens kreatinínu
zriedkavé	kryštálová nefropatia <sup>§</sup>
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	asténia, únava
menej časté	pyrexia, bolesť na hrudi, periférne opuchy, nevoľnosť, pocit horúčavy, podráždenie, bolesť
zriedkavé	triaška, abnormálne pocity, xeróza

<sup>§</sup> nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh. Podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (revízia 2, september 2009) bola frekvencia výskytu tejto nežiaducej reakcie po uvedení lieku na trh stanovená pomocou „pravidla 3“.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Vyrážka*

V klinických štúdiách bola vyrážka mierne až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní. Pre prípady závažných kožných reakcií pozri varovanie v časti 4.4.

Počas programu klinického vývoja raltegraviru sa u predtým liečených pacientov častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na kauzalitu, pri režimoch obsahujúcich PREZISTU/ritonavir + raltegravir v porovnaní s režimami obsahujúcimi PREZISTU/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez PREZISTY/ritonaviru. Vyrážka považovaná skúšajúcim za súvisiacu s liekom, sa vyskytla v podobnej miere. Expozícii prispôbené miery vyrážky (všetky príčiny) boli 10,9, 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientorokov a u vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4, 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientorokov. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a neviedli k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy*

Počas liečby inhibítormi proteáz, najmä v kombinácii s NRTI, sa vyskytli prípady zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy, myalgie, myozitídy a zriedkavo aj rabdomyolýzy.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovírusovej liečbe (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Imunoreštitučný zápalový syndróm*

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase zahájenia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

#### *Krvácanie u pacientov s hemofíliou*

U pacientov s hemofíliou dostávajúcich antiretrovirálne inhibítory proteázy boli hlásené prípady zvýšeného spontánneho krvácania (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Posúdenie bezpečnosti u detí a dospievajúcich je založené na analýze 48-týždňových údajov o bezpečnosti z troch klinických štúdií fázy II. Boli hodnotené nasledovné populácie pacientov (pozri časť 5.1):

- 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí užívali PREZISTU tablety s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.
- 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku od 3 do < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 20 kg (16 účastníkov od 15 kg do < 20 kg), ktorí užívali PREZISTU perorálnu suspenziu s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.
- 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali PREZISTU tablety s nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne spolu s inými antiretrovírusovými liekmi. (pozri časť 5.1).

Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto detí a dospievajúcich podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých.

#### Iné osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

Spomedzi 1968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali PREZISTU spolu s ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C. U súčasne infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť počiatočného a náhleho zvýšenia hladiny pečeňových transamináz ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s akútnym predávkovaním PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru u ľudí sú obmedzené. Zdravým dobrovoľníkom sa darunavir podával vo forme perorálneho roztoku v jednorazových dávkach do 3 200 mg, resp. vo forme tabliet v jednorazových dávkach do 1 600 mg v kombinácii s ritonavírom bez toho, že by sa u nich pozorovali nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania PREZISTOU nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania PREZISTOU zahŕňa všeobecné podporné opatrenia, vrátane sledovania vitálnych znakov a pozorovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na vysokú väzbu darunaviru na



plazmatické bielkoviny je nepravdepodobné, že by dialýza mala väčší význam pri eliminácii aktívnej látky z cirkulácie.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: systémové antivirotiká, proteázové inhibítory, ATC kód: J05AE10

#### Mechanizmus účinku

Darunavir je inhibítor dimerizácie a katalytickej aktivity HIV-1 proteázy ( $K_D 4,5 \times 10^{-12}M$ ). Selektívne inhibuje odštiepenie HIV kódovaných polyproteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusom, čím zabráňuje tvorbe zrelých infekčných vírusových častíc.

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom a klinickým izolátom HIV-1 a laboratórnym kmeňom HIV-2 v akútne infikovaných líniiach T-buniek, mononukleárných bunkách z periférnej krvi človeka a ľudských monocytov/makrofágov so strednými hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí 1,2 až 8,5 nmol/l (0,7 až 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivírusovú aktivitu voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí od  $< 0,1$  do 4,3 nmol/l.

Tieto hodnoty  $EC_{50}$  sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87  $\mu\text{mol/l}$  do  $> 100 \mu\text{mol/l}$ .

#### Rezistencia

Selekcia vírusu rezistentného na darunavir z divokého typu HIV-1 *in vitro* trvala pomerne dlho ( $> 3$  roky). Vyselektované vírusy neboli schopné rásť v prítomnosti darunaviru v koncentráciách nad 400 nmol/l. U vírusov vyselektovaných v týchto podmienkach a vykazujúcich zníženú citlivosť voči darunaviru (23 až 50-násobne) sa v géne pre proteázu zistili substitúcie 2 až 4 aminokyselín. Zníženú citlivosť vznikajúcich vírusov na darunavir v selekcii nie je možné vysvetliť vznikom týchto mutácií proteázy.

Údaje z klinických štúdií s pacientmi liečenými ART (štúdia *TITAN* a zlúčená analýza štúdií *POWER 1, 2 a 3* a štúdií *DUET 1 a 2*) preukázali, že virologická odpoveď na PREZISTU užívanú s nízkou dávkou ritonaviru bola znížená, keď boli na začiatku prítomné 3 a viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V a L89V) alebo keď sa tieto mutácie vyvinuli počas liečby.

Zvýšenie východiskovej násobnej zmeny darunaviru v  $EC_{50}$  (FC) súviselo s poklesom virologickej odpovede. Určila sa dolná a horná klinická hranica 10 a 40. Izoláty s východiskovou hodnotou  $FC \leq 10$  sú citlivé; izoláty s  $FC > 10$  až 40 majú zníženú citlivosť; izoláty s  $FC > 40$  sú rezistentné (pozri Klinické výsledky).

Vírusy izolované u pacientov s dávkou PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne, u ktorých sa vyskytlo spontánne virologické zlyhanie, ktoré boli citlivé na tipranavir na začiatku, zostali vo veľkej väčšine prípadov citlivé na tipranavir po liečbe.

Najnižšie miery rozvoja rezistencie vírusu HIV sú pozorované u pacientov doposiaľ neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení darunavirom v kombinácii s inou ART.

Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a stratu citlivosti na PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiách *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týždeň	ODIN 48. týždeň		TITAN 48. týždeň
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=298
Celkový počet virologických zlyhaní <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Spontánne	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Pacienti nereagujúci na liečbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa vyvinuli mutácie <sup>b</sup> v závere liečby, n/N				
Primárne (významné) mutácie PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa preukázala strata citlivosti na PI v závere liečby v porovnaní so začiatkom liečby, n/N				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
Amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
Atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
Sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzurovaný algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, okrem *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kópií/ml)

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

### Skrížená rezistencia

Násobná zmena (FC) darunaviru bola menej ako 10 pre 90 % z 3309 klinických izolátov rezistentných voči amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru a/alebo tipranaviru, čo naznačuje, že vírusy rezistentné voči väčšine PI zostávajú citlivé voči darunaviru.

V štúdiu *ARTEMIS* sa v prípade virologického zlyhania nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými PI.

### Klinické výsledky

#### Dospelí pacienti

Výsledky klinických štúdií u dospelých pacientov doposiaľ neliečených ART, pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety alebo 100 mg/ml perorálna suspenzia.

#### Účinnosť PREZISTY 600 mg dvakrát denne užíwanej so 100 mg ritonaviru dvakrát denne u pacientov predtým liečených ART

Údaje o účinnosti kombinácie PREZISTA a ritonavir (600/100 mg dvakrát denne) u pacientov predtým liečených ART sú založené na analýze 96 týždňovej štúdie fázy III *TITAN* u pacientov predtým liečených ART, ktorí ešte neužívali lopinavir, na analýze 48 týždňovej štúdie fázy III *ODIN* u pacientov predtým liečených ART bez DRV-RAM a na analýze údajov z 96 týždňov trvajúcich štúdií fázy IIb *POWER* 1 a 2 u pacientov predtým liečených ART s vysokou rezistenciou na PI.

*TITAN* je randomizovaná, kontrolovaná, otvorená štúdia fázy III porovnávajúca PREZISTU podávanú spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) verus lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denne) u dospelých pacientov predtým liečených ART infikovaných HIV-1, ktorí ešte neužívali

lopinavir. Obe ramená používali optimalizovaný základný režim (OBR, z angl. Optimised Background Regimen), ktorý pozostával z minimálne 2 antiretrovirových (NRTI s alebo bez NNRTI).

Nižšie uvedená tabuľka uvádza údaje 48-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie *TITAN*.

TITAN			
Výsledky	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne + OBR N=297	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
medián zmeny v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

<sup>c</sup> NC=F

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu PREZISTOU/ritonavikom, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 400 a < 50 kópií/ml, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol). Tieto výsledky sa potvrdili v analýze údajov z 96 týždňov trvajúcej liečby v štúdiu *TITAN*, pričom v 96. týždni malo 60,4 % pacientov v ramene s PREZISTOU/ritonavikom HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s 55,2 % pacientov v ramene s lopinavirom/ritonavikom [rozdiel: 5,2 %, 95 % CI (-2,8; 13,1)].

**ODIN** je randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne a PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 predtým liečených ART, u ktorých skriningové vyšetrenie rezistencie genotypu nepreukázalo RAM voči darunaviru (t.j. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a skriningové vyšetrenie HIV-1 RNA bolo > 1 000 kópií/ml. Analýza účinnosti je založená na liečbe trvajúcej 48 týždňov (pozri tabuľku nižšie). Obe ramená použili optimalizovaný základný režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výsledky	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=296	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
S východiskovým počtom buniek CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S kmeňom HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Iné <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

(x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>			
-------------------------------------	--	--	--

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

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

<sup>d</sup> Rozdiel stredných hodnôt

<sup>e</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu PREZISTOU/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s PREZISTOU/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol).

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne sa nemá používať u tých pacientov liečených ART, ktorí majú jednu alebo viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l (pozri časť 4.2 a 4.4). U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje.

**POWER 1 a POWER 2** sú randomizované, kontrolované štúdie porovnávajúce PREZISTU užívanú spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) s kontrolnou skupinou užívajúcou inhibítora proteáz vybraný skúšajúcim u pacientov infikovaných HIV-1, ktorí predtým absolvovali viac ako jeden neúspešný liečebný režim zahŕňajúci inhibítora proteáz (PI). V oboch štúdiách bol použitý OBR zahŕňajúci aspoň 2 NRTI s enfuvirtidom (ENF) alebo bez neho.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené údaje 48-týždňovej a 96-týždňovej analýzy účinnosti zo zlúčených štúdií *POWER 1* a *POWER 2*.

Spoločné údaje získané v štúdiách POWER 1 a POWER 2						
	48. týždeň			96. týždeň		
Výsledky	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg 2x denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg 2x denne n=131	Kontrola n=124	Rozdiel medzi liečbami
HIV RNA < 50 kópií/ ml <sup>a</sup>	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) <sup>c</sup>	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Výpočet na základe algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward).

<sup>c</sup> 95 % interval spoľahlivosti.

Analýza údajov z 96 týždňov trvajúcej liečby v štúdiách *POWER* preukázala zachovanú antiretrovírusovú účinnosť a imunologický benefit.

Z 59 pacientov, ktorí reagovali na liečbu úplnou supresiou vírusu (< 50 kópií/ml) v 48. týždni, 47 pacientov (80 % respondérov na liečbu v 48. týždni) naďalej reagovalo na liečbu v 96. týždni.

*Východiskový genotyp alebo fenotyp a virologický výsledok*

Východiskový genotyp a FC darunaviru (zmena citlivosti vzhľadom k východiskovej hodnote) sa ukázal ako prediktívny faktor virologického výsledku.

Podiel (%) pacientov s odpoveďou (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v týždni 24) na PREZISTU užívanú spolu s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) u východiskového genotypu<sup>a</sup> a východiskovej FC darunaviru pri užívaní enfuvirtidu (ENF): podľa analýz liečby štúdií POWER a DUET.

Odpoveď (HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 24. týždni) %, n/N	Počet východiskových mutácií <sup>a</sup>				Východisková DRV FC <sup>b</sup>			
	Všetky rozpätia	0-2	3	≥ 4	Všetky rozpätia	≤ 10	10-40	> 40
Všetci pacienti	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
Pacienti neužívajúci/opakovane užívajúci ENF <sup>c</sup>	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pacienti s <i>de novo</i> ENF <sup>d</sup>	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

<sup>a</sup> Počet mutácií zo zoznamu mutácií spojených so znížením odpovede na kombináciu PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V alebo L89V)

<sup>b</sup> násobná zmena v EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> "Pacienti neužívajúci/opakovane užívajúci ENF", t.j. pacienti, ktorí neužívali ENF alebo tí, ktorí ENF užívali, ale nie prvýkrát.

<sup>d</sup> "Pacienti s *de novo* ENF", t.j. pacienti, ktorí užívali ENF prvýkrát.

### Pediatrickí pacienti

Výsledky klinických štúdií u pediatrických pacientov vo veku 12 až 17 rokov, ktorí neboli predtým liečení ART, nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety alebo PREZISTA 100 mg/ml perorálna suspenzia.

*Pediatrickí pacienti od 6 do < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg, predtým liečení ART DELPHI* je otvorená štúdia fázy II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, toleranciu a účinnosť PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru u 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg. Títo pacienti užívali PREZISTU/ritonavir dvakrát denne spolu s inými antiretrovírusovými látkami (pre odporúčané dávkovanie v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta pozri časť 4.2). Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusového zaťaženia HIV-1 RNA v plazme o najmenej 1,0 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote.

V tejto štúdií bolo pacientom so zvýšeným rizikom prerušenia liečby z dôvodu intolerancie perorálneho roztoku ritonaviru (napr. averzia voči chuti) umožnené prejsť na užívanie kapsúl. Zo 44 pacientov užívajúcich perorálny roztok ritonaviru, 27 prešlo na užívanie 100 mg kapsúl a prekročilo dávku ritonaviru odvodenú od telesnej hmotnosti bez zmien v sledovanej bezpečnosti.

DELPHI	
Výsledky po 48. týždni	PREZISTA/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Výpočet na základe algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

Podľa cenzurovaného TLOVR algoritmu pre nevírologické zlyhanie u 24 (30,0 %) pacientov došlo k virologickému zlyhaniu, z nich u 17 (21,3 %) pacientov sa objavil rebound fenomén a 7 (8,8 %) pacientov neodpovedalo na liečbu.

### *Pediatrickí pacienti vo veku 3 až < 6 rokov predtým liečení ART*

U 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART vo veku od 3 do < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 20 kg bola farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť PREZISTY/ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami hodnotená v otvorenej štúdii fázy II, **ARIEL**. Pacienti dostávali dávku dvakrát denne v závislosti od ich telesnej hmotnosti, pacienti s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denne a pacienti s telesnou hmotnosťou 15 kg až < 20 kg dostávali darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrát denne. Virologická odpoveď, definovaná ako percento pacientov s potvrdenou plazmatickou hladinou < 50 HIV-1 RNA kópií/ml, bola v 48. týždni hodnotená u 16 pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 15 kg až < 20 kg a u 5 pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 15 kg dostávajúcich PREZISTU/ritonavir v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami. (pozri časť 4.2 pre odporúčanie dávkovania podľa telesnej hmotnosti).

ARIEL		
Výsledky po 48. týždni	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg až < 15 kg N=5	15 kg až < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+ percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	4	4
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> NC=F

Dostupné sú obmedzené údaje o účinnosti u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg, a preto neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne) v kombinácii so základným režimom bol hodnotený v klinickej štúdii s 36 gravidnými ženami (18 v každej skupine) počas druhého a tretieho trimestra a po pôrode. Virologická odpoveď sa udržala počas trvania štúdie v oboch skupinách. U detí narodených 31 pacientkám, ktoré zotrvali na antivirotickej liečbe až do pôrodu, sa nevyskytol prenos z matky na dieťa. Nevyskytli sa žiadne nové klinicky významné zistenia týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym profilom bezpečnosti darunaviru/ritonaviru u dospelých infikovaných HIV-1 (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom sa skúmali u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov infikovaných vírusom HIV-1. Expozícia voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bola vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vyššiu expozíciu voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi je možné vysvetliť na základe vyšších koncentrácií  $\alpha_1$ -kyslého glykoproteínu (AAG) u pacientov infikovaných vírusom HIV-1, čo vedie k vyššej väzbe darunaviru na plazmatický AAG, a tým aj k vyšším koncentráciám tejto látky v plazme.

Darunavir sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A. Ritonavir inhibuje CYP3A, v dôsledku čoho sa výrazne zvyšujú plazmatické koncentrácie darunaviru.

### Absorpcia

Darunavir sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní. Pri podávaní v kombinácii s ritonavírom v nízkej dávke sa maximálne plazmatické koncentrácie darunaviru obyčajne dosiahnu v priebehu 2,5 - 4 hodín.

Absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom perorálnom podaní samotného darunaviru v dávke 600 mg bola približne 37 %, pričom pri podávaní ritonaviru v dávke 100 mg dvakrát denne sa zvýšila približne na 82 %. Po jednorazovom perorálnom podaní darunaviru v dávke 600 mg v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne sa systémová expozícia voči darunaviru zvýšila 14-násobne (pozri časť 4.4).

Pri užívaní nalačno bola relatívna biologická dostupnosť darunaviru v prítomnosti nízko-dávkovaného ritonaviru o 30 % nižšia ako pri užívaní lieku s jedlom. Z toho dôvodu sa tablety PREZISTY musia užívať spolu s ritonavírom a jedlom. Druh jedla nemá vplyv na expozíciu voči darunaviru.

#### Distribúcia

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem samotného darunaviru  $88,1 \pm 59,0$  l (stredný  $\pm$  SD) a v prítomnosti 100 mg ritonaviru podávaného dvakrát denne bol zvýšený na  $131 \pm 49,9$  l (stredný  $\pm$  SD).

#### Biotransformácia

*In vitro* štúdie využívajúce mikrozómy pečene človeka (HLM) naznačujú, že darunavir sa metabolizuje najmä oxidatívnym metabolizmom. Darunavir sa výrazne metabolizuje prostredníctvom systému CYP v pečeni a takmer výlučne prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4. V štúdiu skúmajúcej aplikáciu darunaviru označeného rádioaktívnym  $^{14}\text{C}$  zdravým dobrovoľníkom sa zistilo, že väčšina rádioaktivity v plazme po jednorazovom podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg pochádzala z pôvodného liečiva. U ľudí sa zistila prítomnosť najmenej 3 oxidatívnych metabolitov darunaviru, pričom všetky z nich mali aktivitu proti divokému typu HIV najmenej 10x nižšiu ako darunavir.

#### Eliminácia

Po podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg označeného rádioaktívnym  $^{14}\text{C}$  sa 79,5 % rádioaktivity zachytilo v stolici a 13,9 % rádioaktivity sa zachytilo v moči. Rádioaktivita nezmeneného darunaviru v stolici predstavovala 41,2 % a v moči predstavovala 7,7 % z podanej dávky. Terminálny polčas eliminácie darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom bol približne 15 hodín.

Klírens darunaviru (150 mg) podaného intravenózne v monoterapii bol 32,8 l/h, kým pri kombinácii s nízko dávkovaným ritonavírom 5,9 l/h.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 74 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg preukázala, že dávky PREZISTY/ritonaviru podávané v závislosti od telesnej hmotnosti, mali za následok expozíciu darunaviru porovnateľnú s expozíciou u dospelých pacientov užívajúcich PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 14 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkovanie založené na telesnej hmotnosti viedlo k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 12 pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART, ukázala, že dávka PREZISTY/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne viedla k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne. Z toho dôvodu sa rovnaké dávkovanie jedenkrát denne môže použiť u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej

40 kg s predchádzajúcou liečbou bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq 100$  buniek  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 10 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 14 kg až < 20 kg preukázala, že dávky odvodené od telesnej hmotnosti viedli k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Farmakokinetické modelovanie a simulácia expozície darunaviru u pediatrických pacientov vo veku 3 až < 18 rokov navyše potvrdili expozície darunaviru, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách a umožnili určenie dávkovania PREZISTY/ritonaviru jedenkrát denne v závislosti na telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg, ktorí buď predtým nedostávali liečbu ART alebo u predtým liečených pediatrických pacientov bez DRV-RAM\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq 100$  buniek  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2).

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

#### *Starší ľudia*

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika darunaviru sa výraznejšie nelíši u pacientov s infekciou HIV vo vekovom rozmedzí od 18 do 75 rokov (n = 12, vek  $\geq 65$  rokov) (pozri časť 4.4). U pacientov starších ako 65 rokov boli k dispozícii iba obmedzené údaje.

#### *Pohlavie*

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa u žien s infekciou HIV zistila mierne vyššia expozícia voči darunaviru (o 16,8 %) ako u mužov infikovaných HIV. Tento rozdiel nemá žiadny klinický význam.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s  $^{14}C$  rádioaktívne označeným darunavírom s ritonavírom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

Aj keď sa podávanie darunaviru nesledovalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa zistilo, že stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 30 - 60 ml/min, n=20) nemá väčší vplyv na farmakokinetiku darunaviru u pacientov s infekciou HIV (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Darunavir sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. V štúdií s opakovaným podaním lieku PREZISTA užívaná s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) sa preukázalo, že celkové koncentrácie darunaviru v plazme u subjektov s miernou (Childova-Pughova trieda A, n=8) a stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B, n=8) poruchou funkcie pečene boli porovnateľné s tými u zdravých subjektov. Koncentrácie voľného darunaviru boli približne o 55 % (Childova-Pughova Trieda A) a 100 % (Childova-Pughova trieda B) vyššie. Klinický význam tohto nárastu nie je známy, preto treba PREZISTU užívať so zvýšenou opatrnosťou. Účinok ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku darunaviru nebol dosiaľ študovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Expozícia celkovému darunaviru a ritonavíru po užití darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu bola všeobecne nižšia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode. V prípade neviazaného (t.j. aktívneho) darunaviru však boli farmakokinetické parametre menej znížené počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode z dôvodu zvýšenia neviazanej frakcie darunaviru počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode.



<b>Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=12)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=12)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
$C_{min}$ , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

<b>Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=17)</b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=15)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 964 ± 1505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{min}$ , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 28 %, 26 % a 26 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 18 %, 16 % nižšie a o 2 % vyššie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 33 %, 31 % a 30 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 29 %, 32 % a 50 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie so samotným darunavirom sa vykonali v dávkovaní až do klinických hladín u myši, potkanov a psov, kým štúdie s jeho kombináciou s ritonavírom sa vykonali u potkanov a psov.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u myši, potkanov a psov sa zistili len obmedzené účinky liečby darunavirom. Identifikovaným cieľovým orgánom u hlodavcov bol hemopoetický systém, koagulačný systém, pečeň a štítne žľazy. Pozoroval sa premenlivý, ale mierny pokles parametrov v súvislosti s erytrocytmi spolu s predĺžením aktivovaného parciálneho trombotoplastínového času.

Zmeny boli pozorované v pečeni (hypertrofia hepatocytov, vakuolizácia, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov) a štítnej žľazy (folikulárna hypertrofia). U laboratórných potkanov viedla kombinácia darunaviru s ritonavírom k miernemu zvýšeniu účinku na parametre červených krviniek, pečene a štítnu žľazu a k zvýšeniu incidencie ostrovčekov fibrózy v pankrease (iba u samcov laboratórných potkanov) v porovnaní so samotným darunavirom. U psov sa nepozorovali žiadne väčšie známky toxicity ani cieľové orgány toxicity pri rovnakej expozícii ako u človeka, ktorý užíva odporučené dávky.

V štúdiu u potkanov bol znížený počet corpora lutea a implantácií v prípade maternálnej toxicity. Na druhej strane sa nepozorovali žiadne účinky na párenie alebo plodnosť po podávaní darunaviru v dávkach do 1 000 mg/kg/deň a pri expozícii (AUC - 0,5-násobok) nižšej ako u človeka dostávajúceho odporučené dávky. Pri podávaní rovnako veľkých dávok samotného darunaviru sa u potkanov a králikov nepozorovala teratogenita podobne ako u myši dostávajúcej darunavir v kombinácii s ritonavírom. Stupeň expozície bol nižší ako u človeka dostávajúceho odporučené

dávky. Pri hodnotení prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov, darunavir podávaný samostatne alebo v kombinácii s ritonavírom viedol k prechodnému zníženiu prírastku telesnej hmotnosti u dojčených mláďat a došlo k miernemu oneskoreniu v otvorení očí a uší. Darunavir v kombinácii s ritonavírom spôsobil zníženie prežívania mláďat, ktoré sa prejavilo nepriaznivou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečiva u mláďat prostredníctvom materského mlieka a/alebo maternálnej toxicity. Darunavir podávaný ako samotný alebo v kombinácii s ritonavírom neovplyvnil žiadne funkcie po odstavení. U juvenilných laboratórnych potkanov, ktorí dostávali darunavir 23. – 26. deň, sa pozorovala zvýšená mortalita s krčmi u niektorých zvierat. Medzi 5. a 11. dňom života bola expozícia v plazme, pečeni a mozgu výrazne vyššia ako u dospelých laboratórnych potkanov po porovnateľných dávkach v mg/kg. Po 23. dni života bola expozícia porovnateľná s tou u dospelých potkanov. Zvýšená expozícia bola pravdepodobne aspoň čiastočne z dôvodu nezrelosti enzýmov metabolizujúcich liek u juvenilných zvierat. U juvenilných potkanov neboli pozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou dávkami 1 000 mg/kg darunaviru (jednorazová dávka) v 26. deň veku alebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) od 23. do 50. dňa veku a expozícia a profil toxicity boli porovnateľné s tými, pozorovanými u dospelých potkanov.

PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru sa nemá používať u detí mladších ako 3 roky z dôvodu nejasnosti ohľadom miery rozvoja hematoencefalickej bariéry a pečeneých enzýmov.

Karcinogénny potenciál darunaviru bol vyhodnotený pri podávaní lieku myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. Myšiam boli podávané denné dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanom boli podávané dávky 50, 150 a 500 mg/kg. Výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov stúpal v závislosti od dávky a pozoroval sa u samcov a samíc oboch živočíšnych druhov. U samcov potkanov sa vyskytli adenómy folikulárnych buniek štítnej žľazy. Podávanie darunaviru nespôsobilo štatisticky významný nárast iných benígnych alebo malígnych novotvarov u myší alebo potkanov. Pozorované hepatocelulárne tumory a tumory štítnej žľazy u hlodavcov sa považujú za obmedzené z hľadiska významnosti pre človeka. Opakované podávanie darunaviru potkanom spôsobilo indukciu mikrozomálnych enzýmov v pečeni a zvýšilo vylučovanie hormónov štítnej žľazy, ktoré predurčuje potkanov, ale nie ľudí, na výskyt neoplaziem štítnej žľazy. Pri najvyšších testovaných dávkach boli systémové expozície (založené na AUC) darunaviru 0,4- až 0,7-násobkom (myši) a 0,7- až 1-násobkom (potkany) v pomere k expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Po dvoch rokoch podávania darunaviru pri expozíciách na úrovni alebo pod úrovňou expozícií u ľudí sa pozorovali zmeny na obličkách u myší (nefróza) a u potkanov (chronická progresívna nefropatia).

Darunavir nebol mutagénny ani genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch a mikronukleového testu u myší *in vivo*.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### PREZISTA 75 mg filmom obalené tablety

##### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
krospovidón  
stearát horečnatý

##### Obal tablety

polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný  
makrogol 3350  
oxid titaničitý (E171)

mastenec

#### PREZISTA 150 mg filmom obalené tablety

##### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
krospovidón  
stearát horečnatý

##### Obal tablety

polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný  
makrogol 3350  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec

#### PREZISTA 600 mg filmom obalené tablety

##### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
krospovidón  
stearát horečnatý

##### Obal tablety

polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný  
makrogol 3350  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
žlté farbivo FCF (E110)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### PREZISTA 75 mg filmom obalené tablety

Nepriehľadná, biela, 160 ml fľaša z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) obsahujúca 480 tabliet, zabezpečená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP).  
Balenie s jednou fľašou.

#### PREZISTA 150 mg filmom obalené tablety

Nepriehľadná, biela, 160 ml fľaša z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) obsahujúca 240 tabliet, zabezpečená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP).  
Balenie s jednou fľašou.

#### PREZISTA 600 mg filmom obalené tablety

Nepriehľadná, biela, 160 ml fľaša z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) obsahujúca 60 tabliet, zabezpečená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP).  
Balenie s jednou fľašou.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

PREZISTA 75 mg filmom obalené tablety  
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg filmom obalené tablety  
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg filmom obalené tablety  
EU/1/06/380/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. február 2007  
Dátum posledného predĺženia: 19. september 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NÁZOV LIEKU

PREZISTA 400 mg filmom obalené tablety  
PREZISTA 800 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### PREZISTA 400 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 0,834 mg žltého farbiva FCF (E110).

### PREZISTA 800 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

### PREZISTA 400 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

19,1 mm dlhá, svetlooranžová, oválna tableta s nápisom „400MG“ na jednej strane a „TMC“ na druhej strane.

### PREZISTA 800 mg filmom obalené tablety

Filmom obalená tableta.

20,0 mm dlhá, tmavočervená, oválna tableta s nápisom „800“ na jednej strane a „T“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

PREZISTA podávaná súbežne s nízkou dávkou ritonaviru je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu pacientov s infekciou vyvolanou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1).

PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) (pozri časť 4.2).

PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na stanovenie vhodného režimu dávkovania pri liečbe infekcie HIV-1 u dospelých a pediatrických pacientov od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí:

- neboli predtým liečení antiretrovírusovou liečbou (ART) (pozri časť 4.2).
- boli predtým liečení ART bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM, z angl. darunavir-resistance associated mutations) a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq$  100 buniek  $\times$  10<sup>6</sup>/l. Pri rozhodovaní o začiatku liečby liekom PREZISTA u pacientov, ktorí už boli predtým liečení ART, by malo vyšetrenie genotypu usmerniť použitie lieku PREZISTA (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu môže začať len lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV. Po začatí liečby PREZISTOU treba pacientov poučiť, aby nemenili dávku, liekovú formu ani neprerušovali liečbu bez toho, aby sa poradili so svojím lekárom.

Interakčný profil darunaviru závisí od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Darunavir môže mať preto rôzne kontraindikácie a odporúčania pre súčasne podávané lieky v závislosti od toho, či je zlúčenina posilnená ritonavírom alebo kobicistátom (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

### Dávkovanie

PREZISTA sa vždy podáva perorálne v kombinácii s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru, ktorý zlepšuje jej farmakokinetiku, a s inými antiretrovírusovými liekmi. Z toho dôvodu je pred začatím kombinovanej liečby PREZISTOU a ritonavírom potrebné prečítať si Súhrn charakteristických vlastností kobicistátu alebo ritonaviru, podľa toho, čo je náležité. Kobicistát nie je indikovaný na užívanie dvakrát denne ani na použitie v pediatrickej populácii vo veku menej ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg.

PREZISTA je tiež dostupná vo forme perorálnej suspenzie na použitie u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety lieku PREZISTA (prosím, pozrite si Súhrn charakteristických vlastností lieku PREZISTA perorálna suspenzia).

### *Dospelí pacienti predtým neliečení ART*

Odporúčaný režim dávkovania je 800 mg jedenkrát denne užívaných súbežne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom. PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne.

### *Dospelí pacienti predtým liečení ART*

Odporúčané sú nasledujúce režimy dávkovania:

- U pacientov liečených ART bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq$  100 buniek  $\times$  10<sup>6</sup>/l (pozri časť 4.1) sa môže použiť dávkovanie 800 mg jedenkrát denne súčasne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom. PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne.
- V prípade ostatných pacientov liečených ART alebo v prípade, že nie je k dispozícii test genotypu HIV-1, je odporúčané dávkovanie PREZISTY 600 mg dvakrát denne súčasne so 100 mg ritonaviru dvakrát denne a s jedlom. Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku PREZISTA 100 mg/ml perorálna suspenzia, 75 mg, 150 mg alebo 600 mg tablety.

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

### *Pediatrickí pacienti (vo veku 3 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) predtým neliečení ART*

Odporúčaný režim dávkovania je 800 mg jedenkrát denne súbežne so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom alebo 800 mg jedenkrát denne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne a s jedlom (u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov alebo starších). PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne. U detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená dávka kobicistátu, ktorá má byť užitá s PREZISTOU.

### *Pediatrickí pacienti predtým liečení ART (vo veku 3 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg)*

U detí mladších ako 12 rokov nebola stanovená dávka kobicistátu, ktorá má byť užitá s PREZISTOU.

Odporúčané sú nasledujúce režimy dávkovania:

- U pacientov predtým liečených ART bez DRV-RAM\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq$  100 buniek  $\times$  10<sup>6</sup>/l (pozri časť 4.1) sa môže použiť dávkovací režim 800 mg jedenkrát denne so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne a s jedlom alebo 800 mg jedenkrát denne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne a s jedlom (u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov alebo starších). PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety sa môžu použiť na zostavenie režimu dávkovania 800 mg jedenkrát denne. Dávka kobicistátu, ktorá sa má použiť s PREZISTOU u detí mladších ako 12 rokov, nebola stanovená.

- V prípade ostatných pacientov liečených ART alebo v prípade, že nie je k dispozícii test genotypu HIV-1, je odporúčaný režim dávkovania opísaný v Súhrne charakteristických vlastností lieku PREZISTA 100 mg/ml perorálna suspenzia, 75 mg, 150 mg a 600 mg tablety.
- \* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V a L89V

#### *Odporúčanie pri vynechaní dávky*

V prípade, že pacient zabudne užiť jedenkrát denne dávku PREZISTY a/alebo kobicistátu alebo ritonaviru do 12 hodín od doby, kedy liek zvyčajne užíva, treba ho poučiť, že má užiť predpísanú dávku PREZISTY a kobicistátu alebo ritonaviru s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby použitia uplynie viac ako 12 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

Toto usmernenie vyplynulo z polčasu darunaviru v prítomnosti kobicistátu alebo ritonaviru a odporúčaného dávkovacieho intervalu približne 24 hodín.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY s kobicistátom alebo ritonavírom sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku PREZISTY s kobicistátom alebo ritonavírom až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Skúsenosti s použitím v tejto populácii sú obmedzené, a preto sa má PREZISTA používať v tejto vekovej skupine so zvýšenou opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Darunavir sa metabolizuje v pečňovom systéme. U pacientov s miernou (Childova-Pughova Trieda A) alebo stredne ťažkou (Childova-Pughova Trieda B) poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky, avšak týmto pacientom sa má PREZISTA podávať so zvýšenou opatrnosťou.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje.

Ťažká porucha funkcie pečene môže viesť k zvýšeniu expozície darunaviru a k zhoršeniu jeho bezpečnostného profilu. Z toho dôvodu sa PREZISTA nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova Trieda C) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania darunaviru/ritonaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Kobicistát sa neskúmal u pacientov na dialýze, a preto nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie ohľadom užívania darunaviru/kobicistátu u týchto pacientov.

Kobicistát inhibuje tubulárnu sekréciu kreatinínu a môže spôsobiť mierne zvýšenie sérového kreatinínu a mierny pokles klírensu kreatinínu. Použitie klírensu kreatinínu za účelom odhadu kapacity renálneho vylučovania môže byť preto zavádzajúce. Z toho dôvodu sa kobicistát na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak si niektorá súčasne užívaná látka vyžaduje úpravu dávkovania v závislosti od klírensu kreatinínu: napr. emtricitabín, lamivudín, tenofovir disoproxil (vo forme fumarátu, fosfátu alebo sukcinátu) alebo adefovir dipovoxil.

Informácie o kobicistáte si prečítajte v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

##### *Pediatrická populácia*

PREZISTA sa nemá používať u detí

- mladších ako 3 roky z dôvodu bezpečnosti (pozri časti 4.4 a 5.3) alebo
- s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg, pretože dávka pre túto populáciu nebola stanovená na dostatočnom počte pacientov (pozri časť 5.1).

PREZISTA užívaná s kobicistátom sa nemá používať u detí vo veku 3 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg, pretože dávka kobicistátu, ktorá sa má použiť u týchto detí, nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.3).

PREZISTA 400 a 800 mg tablety nie sú vhodné pre túto populáciu pacientov. K dispozícii sú ostatné formy, pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg tablety a 100 mg/ml perorálna suspenzia.

#### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Počas gravidity a po pôrode nie je potrebná úprava dávky darunaviru/ritonaviru. PREZISTA/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.2).

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Z toho dôvodu sa liečba PREZISTOU/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby PREZISTOU/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť PREZISTA/ritonavir.

#### Spôsob podávania

Pacientov treba poučiť, aby užívali PREZISTU s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru do 30 minút po jedle. Druh jedla neovplyvňuje expozíciu darunaviru (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou (Childova-Pughova Trieda C) poruchou funkcie pečene.

Súčasná liečba niektorým z nasledujúcich liekov je kontraindikovaná z dôvodu očakávaného poklesu plazmatických koncentrácií darunaviru, ritonaviru a kobicistátu a potenciálnej straty terapeutického účinku (pozri časti 4.4 a 4.5).

Relevantné pre darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom:

- Liek s kombináciou lopinavir/ritonavir (pozri časť 4.5).
- Silné indukory CYP3A ako napríklad rifampicín a rastlinné preparáty obsahujúce výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Očakáva sa, že súbežné podávanie zníži plazmatické koncentrácie darunaviru, ritonaviru a kobicistátu, čo môže viesť k strate terapeutického účinku a možnému rozvoju rezistencie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Relevantné pre darunavir posilnený kobicistátom, nie prípady, kedy je posilnený ritonavírom:

- Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A ako darunavir posilnený ritonavírom. Súbežné použitie so silnými induktormi CYP3A je kontraindikované, pretože tieto môžu znížiť expozíciu kobicistátu a darunaviru a spôsobiť stratu terapeutického účinku. Silné indukory CYP3A zahŕňajú napr. karbamazepín, fenobarbital a fenytoín (pozri časti 4.4 a 4.5).

Darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom inhibuje elimináciu liečiv, ktorých metabolizmus je vysoko závislý na CYP3A, čo vedie k zvýšenej expozícii súčasne užívanému lieku. Z toho dôvodu je súčasná liečba takými liekmi, ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie sú spojené s vážnymi a/alebo život ohrozujúcimi účinkami, kontraindikovaná (relevantné pre darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom). Medzi tieto liečivá patria napr.:

- alfuzosín
- amiodarón, bepridil, dronedarón, ivabradín, chinidín, ranolazín
- astemizol, terfenadín
- kolchicín, keď sa používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.5)
- námeľové alkaloidy (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín)
- elbasvir/grazoprevir



- cisaprid
- dapoxetín
- domperidón
- naloxegol
- lurazidón, pimozid, kvetiapín, sertindol (pozri časť 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálne (pre upozornenie na midazolam podávaný parenterálne, pozri časť 4.5)
- sildenafil - keď sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, avanafil
- simvastatín, lovastatín a lomitapid (pozri časť 4.5)
- tikagrelor (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Odporúča sa pravidelné sledovanie virologickej odpovede. V prípade nedostatočnej alebo žiadnej virologickej odpovede sa má urobiť test na rezistenciu.

PREZISTA 400 mg alebo 800 mg sa musí vždy podávať perorálne s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky a v kombinácii s inými antiretrovirotikami (pozri časť 5.2). Pred začatím liečby PREZISTOU si preto pozrite Súhrn charakteristických vlastností kobicistátu alebo ritonaviru.

Zvyšovanie dávkovania ritonaviru oproti odporúčaniam v časti 4.2 významnejšie neovplyvňuje koncentrácie darunaviru. Neodporúča sa meniť dávku kobicistátu alebo ritonaviru.

Darunavir sa viaže prevažne na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto lieky, ktoré sa vysoko viažu na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, môžu znemožniť túto väzbu (pozri časť 4.5).

##### Pacienti liečení ART – dávkovanie jedenkrát denne

PREZISTA užívaná v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne u pacientov liečených ART sa nemá používať u pacientov s jednou alebo viacerými mutáciami vedúcimi k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo s hladinou HIV-1 RNA  $\geq 100\,000$  kópií/ml alebo počtom buniek CD4+  $< 100$  buniek  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2). V tejto populácii sa neskúmali iné kombinácie s optimalizovaným základným režimom (OBR) ako  $\geq 2$  NRTI. U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

##### Pediatrická populácia

PREZISTA sa neodporúča používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg (pozri časti 4.2 a 5.3).

##### Gravidita

PREZISTA/ritonavir sa má užívať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko. Opatrnosť je potrebná u gravidných žien súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu ďalej znižovať expozíciu darunaviru (pozri časti 4.5 a 5.2).

Ukázalo sa, že liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg jedenkrát denne počas druhého a tretieho trimestra, vedie k nízkej expozícii darunaviru, so znížením hladín  $C_{min}$  okolo 90 % (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistátu klesnú a nemusí poskytnúť dostatočné posilnenie. Značné zníženie expozície darunaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu HIV infekcie z matky na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba PREZISTOU/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby PREZISTOU/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť PREZISTA podávaná s nízkou dávkou ritonaviru.

##### Starší ľudia

Keďže k dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní PREZISTY u pacientov starších ako 65 rokov, pri podávaní PREZISTY starším pacientom je potrebná opatrnosť vzhľadom k vyššiemu výskytu zhoršenej funkcie pečene a pridružených chorôb, alebo k inej liečbe (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Závažné kožné reakcie

Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) boli u 0,4 % pacientov hlásené závažné kožné reakcie, ktoré mohla sprevádzať horúčka a/alebo zvýšenie transamináz. Zriedkavo bola hlásená lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevenson-Johnsonov syndróm (< 0,1 %) a počas postmarketingových skúseností bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza. Ak sa objavia známky alebo príznaky závažnej kožnej reakcie, liečba PREZISTOU sa má okamžite prerušiť. Príznaky môžu zahŕňať, ale nemusia byť obmedzené na, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgieri, orálne lézie, konjunktivitídu, hepatitídu a/alebo eozinofíliu.

Vyrážka sa častejšie vyskytla u predtým liečených pacientov, ktorí boli liečení PREZISTOU/ritonavírom spolu s raltegravírom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali PREZISTU/ritonavir bez raltegravíru alebo raltegravir bez PREZISTY (pozri časť 4.8).

Darunavir obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. PREZISTA sa má podávať opatrne pacientom so známou alergiou na sulfónamid.

### Hepatotoxicita

Počas užívania PREZISTY bola hlásená liekom indukovaná hepatitída (napr. akútna hepatitída, cytolytická hepatitída). Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N=3 063) bola hepatitída hlásená u 0,5 % pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou antiretrovirálnou terapiou s PREZISTOU/ritonavírom. Pacienti s dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy B alebo C, podstupujú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane vážnych a potenciálne smrteľných hepatických nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírovej liečby hepatitídy B alebo C, obráťte sa na relevantnú informáciu o týchto liekoch.

Pred začatím liečby PREZISTOU užívanou v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru sa majú urobiť vhodné laboratórne vyšetrenia a pacienti majú byť sledovaní aj počas liečby. U pacientov s chronickou hepatitídou, cirhózou alebo u pacientov, ktorí mali pred liečbou zvýšenú hladinu transamináz, treba zväziť zvýšené sledovanie AST/ALT, najmä počas prvých mesiacov po začatí liečby PREZISTOU užívanou v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru.

Ak sa vyskytne alebo sa zhorší dysfunkcia pečene (vrátane klinicky významného zvýšenia pečeňových enzýmov a/alebo príznakov ako únava, anorexia, nauzea, žltacka, tmavý moč, citlivosť pečene, hepatomegália) u pacientov užívajúcich PREZISTU užívanú v kombinácii s kobicistátom alebo nízkou dávkou ritonaviru, treba okamžite zväziť zastavenie alebo prerušenie liečby.

### Pacienti s pridruženými ochoreniami

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so závažnými poruchami pečene sa účinnosť a bezpečnosť PREZISTY nestanovovala, preto je PREZISTA u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaná. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunaviru v plazme sa PREZISTA musí používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ochorením obličiek sa nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania darunaviru/ritonaviru. Darunavir aj ritonavir sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a preto je nepravdepodobné, že by sa dali z cirkulácie významnejšie odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy. Preto sa u týchto pacientov nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2). Kobicistát sa neskúmal u pacientov na dialýze, a preto nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie ohľadom užívania darunaviru/kobicistátu u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Kobicistát znižuje odhadovaný klírens kreatinínu z dôvodu inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Treba to vziať do úvahy, ak sa darunavir s kobicistátom podáva pacientom, u ktorých sa odhadovaný klírens kreatinínu používa na úpravu dávok súčasne užívaných liekov (pozri časť 4.2 a SPC kobicistátu).

V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje postačujúce na určenie, či súbežné použitie tenofovir disoproxil a kobicistátu súvisí s vyšším rizikom renálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s režimami, ktoré obsahujú tenofovir disoproxil bez kobicistátu.

#### *Pacienti s hemofiliou*

U pacientov s hemofiliou A a B liečených PI sa opísali prípady väčšieho krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal dodatočný faktor VIII. Vo viac ako polovici prípadov sa pokračovalo v liečbe PI, prípadne sa táto liečba obnovila po jej dočasnom prerušení. Niektorí autori naznačili možnosť kauzálnej súvislosti, hoci mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Z toho dôvodu je potrebné hemofilikov upozorniť na možnosť väčšieho krvácania.

#### *Telesná hmotnosť a metabolické parametre*

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

#### Osteonekróza

Napriek tomu, že etiológia ochorenia závisí od mnohých faktorov (vrátane užívania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, vážnej imunosupresie, vyššieho BMI), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovirusovej liečbe (CART). Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

#### Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom resp. so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obvyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od zahájenia podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby. Príkladom môže byť cytomegalovírusová retinitída, generalizované alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Je nutné zhodnotiť všetky prejavy zápalového ochorenia a v prípade potreby zahájiť liečbu. Ďalej sa v klinických štúdiách s PREZISTOU užívanou s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktivácia herpesu simplex a herpesu zoster.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

#### Liekové interakcie

Niektoré štúdie interakcií sa uskutočnili s darunavirom v nižších dávkach ako sú odporúčané. Účinky na súbežne podávané lieky môžu byť preto podhodnotené a môže byť potrebné klinické sledovanie bezpečnosti. Pre úplnú informáciu o liekových interakciách pozri časť 4.5.

#### *Liek na zlepšenie farmakokinetiky a súčasne užívané lieky*

Darunavir má rôzne interakčné profily v závislosti od toho, či je zlúčenina posilnená ritonavírom alebo kobicistátom:

- Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A: súbežné použitie darunaviru/kobicistátu a silných induktorov CYP3A je preto kontraindikované (pozri časť 4.3) a súbežné použitie so slabými a stredne silnými induktormi CYP3A sa neodporúča (pozri časť 4.5). Súbežné použitie darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistátu so silnými induktormi CYP3A ako napríklad lopinavir/ritonavir, rifampicín a rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný, *Hypericum perforatum*, je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Na rozdiel od ritonaviru, kobicistát nemá žiadny indukujúci vplyv na enzýmy alebo transportné proteíny (pozri časť 4.5). Pri zmene lieku zlepšujúceho farmakokinetiku z ritonaviru na kobicistát sa počas prvých dvoch týždňov liečby darunavirom/kobicistátom vyžaduje opatrnosť, obzvlášť ak boli počas užívania ritonaviru za účelom zlepšenia farmakokinetiky titrované alebo upravené dávky akýchkoľvek súčasne podávaných liekov. V týchto prípadoch môže byť potrebné zníženie dávky súčasne podávaného lieku.

Efavirenz v kombinácii s posilnenou PREZISTOU môže viesť k zníženiu  $C_{min}$  darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s PREZISTOU, treba použiť dávkovací režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne. Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg tablety (pozri časť 4.5).

Život ohrozujúce a smrteľné liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolechicínom a silnými inhibítormi CYP3A a P-glykoproteínu (P-gp; pozri časti 4.3 a 4.5).

PREZISTA 400 mg tablety obsahujú žlté farbivo FCF (E110), ktoré môže vyvolať alergickú reakciu.

PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčný profil darunaviru sa môže líšiť v závislosti od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Odporúčania dané pre súbežné použitie darunaviru a iných liekov sa môžu preto líšiť v závislosti od toho, či je darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom (pozri časti 4.3 a 4.4). Vyžaduje sa tiež opatrnosť na začiatku liečby, ak došlo ku zmene lieku na zlepšenie farmakokinetiky z ritonaviru na kobicistát (pozri časť 4.4).

##### **Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru (ritonavir ako liek na zlepšenie farmakokinetiky)**

Darunavir a ritonavir sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A. Očakáva sa, že lieky indukujúce činnosť CYP3A zvýšia klírens darunaviru a ritonaviru, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií týchto zlúčenín a následne darunaviru a vedie k strate terapeutického účinku a možnému rozvoju rezistencie (pozri časti 4.3 a 4.4). Induktory CYP3A, ktoré sú kontraindikované, zahŕňajú napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný a lopinavir.

Súbežné použitie darunaviru a ritonaviru s inými liekmi, ktoré inhibujú CYP3A, môže znížiť klírens darunaviru a ritonaviru a môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií darunaviru a ritonaviru. Súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP3A sa neodporúča a vyžaduje opatrnosť. Tieto interakcie sú opísané v nižšie uvedenej tabuľke interakcií (napr. indinavir, azolové antimykotiká ako klotrimazol).

##### **Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru (kobicistát ako liek na zlepšenie farmakokinetiky)**

Darunavir a kobicistát sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A, a preto môže súbežné použitie s induktormi CYP3A viesť k subterapeutickým plazmatickým expozíciám darunaviru. Darunavir posilnený kobicistátom je citlivejší na indukciu CYP3A ako darunavir posilnený ritonavírom: súbežné použitie darunaviru/kobicistátu s liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A (napr. ľubovník bodkovaný, rifampicín, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné použitie darunaviru/kobicistátu so slabými až stredne silnými induktormi CYP3A (napr. efavirenz, etravirín, nevirapín, flutikazón a bosentan) sa neodporúča (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Na súbežné použitie so silnými inhibítormi CYP3A4 sa vzťahujú rovnaké odporúčania, nezávisle od toho, či je darunavir posilnený ritonavírom alebo kobicistátom (pozri časť vyššie).

### **Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným ritonavírom**

Darunavir a ritonavir sú inhibítormi CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Súbežné podávanie darunaviru/ritonaviru s liekmi metabolizovanými najmä CYP3A a/alebo CYP2D6 alebo transportovanými P-gp môže viesť k zvýšeniu systémovej expozície týchto liekov, čo by mohlo zosilniť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a viesť k nežiaducim účinkom.

Darunavir užívaný s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie kombinovať s liekmi, ktorých metabolizmus výrazne závisí od CYP3A, a ktorých vyššia systémová expozícia je sprevádzaná závažnými a/alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami (t.j. ktoré majú úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie darunaviru posilneného liekmi, ktorých aktívne metabolity sú vytvorené prostredníctvom CYP3A, môže vyústiť do znížených plazmatických koncentrácií týchto aktívnych metabolitov, čo môže potenciálne viesť k strate ich terapeutického efektu (pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

Celkové zvýšenie farmakokinetického účinku ritonavírom viedlo približne k 14-násobnému zvýšeniu systémovej expozície darunaviru, po jednorazovej 600 mg perorálnej dávke darunaviru v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne. Z toho dôvodu sa darunavir môže používať len v kombinácii s liekom, ktorý zlepšuje farmakokinetiku darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2).

Klinická štúdia s viacerými liekmi, ktoré sú metabolizované cytochrómami CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 dokázala nárast aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibíciu aktivity CYP2D6 v prítomnosti darunaviru/ritonaviru, čo sa môže pripisovať prítomnosti nízkej dávky ritonaviru. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru a liekov, ktoré sa predovšetkým metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (napríklad flekainid, propafenon, metoprolol), môže vyústiť do zvýšených plazmatických koncentrácií týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru s liekmi predovšetkým metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9 (napríklad warfarín) a CYP2C19 (napríklad metadon), môže vyústiť do zníženia systémovej expozície týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Napriek tomu, že sa účinok na CYP2C8 sledoval iba *in vitro*, súbežné podávanie darunaviru a ritonaviru a liekov predovšetkým metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 (napríklad paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid), môže vyústiť do zníženia systémovej expozície týchto liekov, čo môže znížiť alebo skrátiť ich terapeutický účinok.

Ritonavir inhibuje transportéry P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 a súbežné použitie so substrátmi týchto transportérov môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto zlúčenín (napr. dabigatran etexilát, digoxín, statíny a bosentan; pozri nižšie uvedenú tabuľku interakcií).

### **Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom posilneným kobicistátom**

Odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom s ohľadom na substráty CYP3A4, CYP2D6, P-glykoproteín, OATP1B1 a OATP1B3 sú podobné ako odporúčania pre darunavir posilnený kobicistátom (pozri kontraindikácie a odporúčania uvedené v časti vyššie). Kobicistát 150 mg podávaný s 800 mg darunaviru jedenkrát denne zlepšuje farmakokinetické parametre darunaviru porovnateľným spôsobom ako ritonavir (pozri časť 5.2).

Na rozdiel od ritonaviru, kobicistát neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. Ďalšie informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

### **Tabuľka interakcií**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Niekoľko interakčných štúdií (v tabuľke nižšie sú označené #) sa uskutočnilo s nižšími ako sú odporúčané dávky darunaviru alebo s inými režimami dávkovania (pozri časť 4.2 Dávkovanie).

Účinky na súčasne užívané lieky môžu byť preto podhodnotené a môže byť indikované klinické sledovanie bezpečnosti.

Interakčný profil darunaviru závisí od toho, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistát. Darunavir môže mať preto rôzne odporúčania pre súčasne podávané lieky v závislosti od toho, či je zlúčenina posilnená ritonavírom alebo kobicistátom. Interakčné štúdie uvedené v tabuľke sa neuskutočnili s darunavirom posilneným kobicistátom. Odporúčania sú rovnaké, ak sa neuvádza inak. Ďalšie informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

Interakcie medzi darunavirom/ritonavírom a antiretrovirotikami a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľkách nižšie. Smer šípky pri každom farmakokinetickom parametri je založený na 90 % intervale spoľahlivosti stredného geometrického pomeru v rámci 80-125 % rozpätia ( $\leftrightarrow$ ), pod ním ( $\downarrow$ ) alebo nad ním ( $\uparrow$ ) (neurčené ako „ND“ (z angl. not determined)).

V nižšie uvedenej tabuľke sa uvádza konkrétny liek na zlepšenie farmakokinetiky, keď sa odporúčania líšia. V prípade, že sú odporúčania rovnaké pre PREZISTU súčasne užívanú s nízkou dávkou ritonaviru alebo s kobicistátom, používa sa označenie „posilnená PREZISTA“.

Nižšie uvedený zoznam príkladov liekových interakcií nie je úplný a z toho dôvodu sa majú v informácii o každom lieku, ktorý sa súbežne podáva s PREZISTOU, vyhľadať informácie o metabolickej dráhe, dráhach interakcií, potenciálnych rizikách a špecifických aktivitách, ktoré sa majú uskutočniť s ohľadom na súbežné podávanie.

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Príklady liekov podľa terapeutickú oblasti</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania pri súbežnom podávaní</b>
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV</b>		
<b><i>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22 % dolutegravir $C_{24h}$ $\downarrow$ 38 % dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11 % darunavir $\leftrightarrow$ * * Použitím porovnania údajov zo skríženej štúdie s historickými údajmi o farmakokinetike	Posilnená PREZISTA a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Raltegravir	Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles koncentrácie darunaviru v plazme.	V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky významný. Posilnená PREZISTA a raltegravir sa môže užívať bez úpravy dávky.
<b><i>Nukleo(z)tíidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i></b>		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC $\downarrow$ 9 % didanozín $C_{min}$ ND didanozín $C_{max}$ $\downarrow$ 16 % darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Posilnená PREZISTA a didanozín sa môže užívať bez úpravy dávok. Didanozín sa má podávať nalačno, preto ho treba užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po užití posilnenej PREZISTY s jedlom.

Tenofovir disoproxil 245 mg jedenkrát denne <sup>‡</sup>	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 % #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 % (↑ tenofoviru v dôsledku efektu na MDR-1 transport v renálnych tubuloch)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY v kombinácii s tenofovir disoproxilom môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxicke lieky.  PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky tenofovir disoproxilu, pozri časť 4.4.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovir alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s posilnenou PREZISTOU.
Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	Neskúmalo sa. Vzhľadom na rôzne cesty eliminácie ostatných NRTI zidovudín, emtricitabín, stavudín, lamivudín, ktoré sa vylučujú prevažne renálnou cestou a abakavir, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP450, sa pri ich kombinácii s posilnenou PREZISTOU nepredpokladajú žiadne liekové interakcie.	Posilnená PREZISTA sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky.  PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom znižuje klírens kreatinínu. Ak sa klírens kreatinínu používa na úpravu dávky emtricitabínu alebo lamivudínu, pozri časť 4.4.
<b>Nenukleo(z)tídové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg jedenkrát denne	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ efavirenz v dôsledku inhibície CYP3A) (↓ darunaviru v dôsledku indukcie CYP3A)	Pri súbežnom podávaní PREZISTY a nízkej dávky ritonaviru v kombinácii s efavirenzom môže byť indikované klinické sledovanie toxicity centrálného nervového systému spojené so zvýšenou expozíciou voči efavirenz.  Efavirenz v kombinácii s PREZISTOU/ritonavrirom 800/100 mg jedenkrát denne môže viesť k zníženiu C <sub>min</sub> darunaviru pod optimálnu hodnotu. Ak sa efavirenz plánuje použiť v kombinácii s PREZISTOU/ritonav rirom, treba použiť režim dávkovania PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).  Súbežné podávanie s PREZISTOU užívanou súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Etravirín 100 mg dvakrát denne	etravirín AUC ↓ 37 % etravirín C <sub>min</sub> ↓ 49 % etravirín C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s etravirínom 200 mg dvakrát denne sa môže užívať bez úpravy dávky.  Súbežné podávanie s PREZISTOU užívanou súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

<p>Nevirapín 200 mg dvakrát denne</p>	<p>nevirapín AUC ↑ 27 % nevirapín C<sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapín C<sub>max</sub> ↑ 18 % #darunavir: koncentrácie sa zhodovali s údajmi z minulosti. (↑ nevirapínu v dôsledku inhibície CYP3A)</p>	<p>PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s nevirapínom sa môže užívať bez úpravy dávky.</p> <p>Súbežné podávanie s PREZISTOU užívanou súbežne s kobicistátom sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>
<p>Rilpivirín 150 mg jedenkrát denne</p>	<p>rilpivirín AUC ↑ 130 % rilpivirín C<sub>min</sub> ↑ 178 % rilpivirín C<sub>max</sub> ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 11 % darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Posilnená PREZISTA a rilpivirín sa môže užívať bez úpravy dávky.</p>
<p><b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - bez doplnkového súbežného podávania nízkej dávky ritonaviru<sup>†</sup></b></p>		
<p>Atazanavir 300 mg jedenkrát denne</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52 % atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: porovnanie atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jedenkrát denne vs. atazanavir 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s darunavirom/ritonavírom 400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne v kombinácii s atazanavirom 300 mg jedenkrát denne.</p>	<p>PREZISTA súbežne podávaná s nízkou dávkou ritonaviru a s atazanavirom sa môže užívať bez úpravy dávky.</p> <p>PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného užívania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg dvakrát denne</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125 % indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44 % #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: porovnanie indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denne vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dvakrát denne. Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii s indinavirom 800 mg dvakrát denne.</p>	<p>Pri intolerancii súbežného podávania PREZISTY užívanej s nízkou dávkou ritonaviru s indinavirom je indikované zníženie dávkovania indinaviru z 800 mg dvakrát denne na 600 mg dvakrát denne.</p> <p>PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).</p>



<p>Sakvinavir 1 000 mg dvakrát denne</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42 % #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17 % #sakvinavir AUC ↓ 6 % #sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18 % #sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6 %</p> <p>Sakvinavir: porovnanie sakvinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denne vs. sakvinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg dvakrát denne Darunavir: porovnanie darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg v kombinácii so sakvinavirom 1 000 mg dvakrát denne.</p>	<p>Neodporúča sa kombinovať PREZISTU podávanú s nízkou dávkou ritonaviru so sakvinavirom.</p> <p>PREZISTA podávaná súbežne s kobicistátom sa nemá používať v kombinácii s inou antiretrovírusovou látkou, ktorá si vyžaduje zlepšenie farmakokinetiky pomocou súbežného podávania inhibítora CYP3A4 (pozri časť 4.5).</p>
<p><b>HIV Proteázové inhibítory (PI) - podávané s nízkou dávkou ritonaviru<sup>†</sup></b></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denne</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23 % lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 %<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51 %<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21 %<sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13 % lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55 % darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup> na základe neštandardizovaných veľkostí dávky</p>	<p>Vzhľadom na pokles AUC darunaviru o 40 %, kombinácie vhodných dávok neboli stanovené. Preto je súbežné použitie posilnenej PREZISTY a lieku s kombináciou lopinavir/ritonavir kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<p><b>CCR5-ANTAGONISTY</b></p>		
<p>Maravirok 150 mg dvakrát denne</p>	<p>maravirok AUC ↑ 305 % maravirok C<sub>min</sub> ND maravirok C<sub>max</sub> ↑ 129 % koncentrácie darunaviru, ritonaviru sa zhodovali s údajmi z minulosti</p>	<p>Keď sa maravirok podáva s posilnenou PREZISTOU, jeho dávka má byť 150 mg dvakrát denne.</p>
<p><b>ANTAGONISTA α1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV</b></p>		
<p>Alfuzosín</p>	<p>Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)</p>	<p>Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<p><b>ANESTETIKÁ</b></p>		
<p>Alfentanil</p>	<p>Neskúmalo sa. Metabolizmus alfentanilu je sprostredkovaný CYP3A a v podstate môže byť inhibovaný posilnenou PREZISTOU.</p>	<p>Súbežné použitie s posilnenou PREZISTOU môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.</p>

<b>LIEKY PROTI ANGÍNE/ANTIARYTMIKÁ</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón  Amiodarón Bepridil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmik. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmik a posilnenej PREZISTY sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií, ak je dostupné.  Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín 0,4 mg jednorazová dávka	digoxín AUC ↑ 61 % digoxín C <sub>min</sub> ND digoxín C <sub>max</sub> ↑ 29 % (↑ digoxínu v dôsledku možnej inhibície P-gp)	Vzhľadom na to, že digoxín má úzky terapeutický index, v prípade, že pacienti liečení posilnenou PREZISTOU užívajú digoxín, odporúča sa na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želateľný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín 500 mg dvakrát denne	klaritromycín AUC ↑ 57 % klaritromycín C <sub>min</sub> ↑ 174 % klaritromycín C <sub>max</sub> ↑ 26 % # darunavir AUC ↓ 13 % # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 % # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % Pri podávaní s PREZISTOU/ritonavírom neboli zistené koncentrácie metabolitu 14-OH-klaritromycínu. (↑ klaritromycínu v dôsledku inhibície CYP3A a možnej inhibície P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s posilnenou PREZISTOU.  Odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností klaritromycínu.
<b>ANTIKOAGULANT/INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a týchto antikoagulancií môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Užívanie posilnenej PREZISTY a priameho perorálneho antikoagulantu (PPA), ktorý je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4 a transportovaný P-gp, sa neodporúča, pretože to môže viesť k zvýšenému riziku krvácania.

<p>Dabigatran etexilát Edoxaban</p>	<p>dabigatran etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg</u> <u>jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64 %</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát</u> <u>denne:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22 %</p> <p><u>darunavir/kobicistát 800/150 mg</u> <u>jednorazová dávka:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 164 %</p> <p><u>darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát</u> <u>denne:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99 %</p>	<p>Darunavir/ritonavir: Má sa zväziť klinické monitorovanie a/alebo zníženie dávky PPA, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, vrátane dabigatranu etexilátu a edoxabanu, podáva súbežne s PREZISTOU/rtv.</p> <p>Darunavir/kobicistát: Klinické monitorovanie a zníženie dávky sa vyžaduje, keď sa PPA transportovaný P-gp, ale nie metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4, vrátane dabigatranu etexilátu a edoxabanu, podáva súbežne s PREZISTOU/kobi.</p>
<p>Tikagrelor</p>	<p>Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a tikagreloru môže zvýšiť koncentrácie tikagreloru (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu).</p>	<p>Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a tikagreloru je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
<p>Klopidogrel</p>	<p>Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že súbežné podávanie klopidogrelu s posilnenou PREZISTOU znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu.</p>	<p>Súbežné podávanie klopidogrelu s posilnenou PREZISTOU sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča.</p>
<p>Warfarín</p>	<p>Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní warfarínu a posilnenej PREZISTY môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácií warfarínu.</p>	<p>Pri súbežnom podávaní warfarínu s posilnenou PREZISTOU sa odporúča monitorovať INR (International Normalized Ratio).</p>
<p><b>ANTIKONVULZÍVA</b></p>		
<p>Fenobarbital Fenytoín</p>	<p>Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že fenobarbital a fenytoín znižujú plazmatické koncentrácie darunaviru a lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia enzýmov CYP450)</p>	<p>PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru sa nesmie používať v kombinácii s týmito liečivami.</p> <p>Užívanie týchto liekov s PREZISTOU/kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>

Karbamazepín 200 mg dvakrát denne	karbamazepín AUC ↑ 45 % karbamazepín C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamazepín C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Neodporúča sa žiadna úprava dávky PREZISTY/ritonaviru. V prípade potreby kombinovať PREZISTU/ritonavir a karbamazepín sa majú pacienti sledovať z dôvodu možných nežiaducich účinkov spojených s karbamazepínom. Je potrebné sledovať koncentrácie karbamazepínu a titrovať jeho dávku až do dosiahnutia primeranej odpovede. Na základe zistení môže byť potrebné znížiť dávku karbamazepínu o 25 % až 50 %, ak sa podáva s PREZISTOU/ritonavírom.  Užívanie karbamazepínu s PREZISTOU súbežne podávanou s kobicistátom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klonazepam	Neskúmalo sa. Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a klonazepamu môže zvýšiť koncentrácie klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s klonazepamom sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
Paroxetín 20 mg jedenkrát denne  Sertralín 50 mg jedenkrát denne  Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	paroxetín AUC ↓ 39 % paroxetín C <sub>min</sub> ↓ 37 % paroxetín C <sub>max</sub> ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ sertralín AUC ↓ 49 % sertralín C <sub>min</sub> ↓ 49 % sertralín C <sub>max</sub> ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6 % #darunavir C <sub>max</sub> ↔  Na rozdiel od týchto údajov s PREZISTOU/ritonavírom, PREZISTA/kobicistát môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto antidepresív (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A).  Súbežné použitie posilnenej PREZISTY a týchto antidepresív môže zvýšiť koncentrácie antidepresíva. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Ak sa antidepresíva podávajú súbežne s posilnenou PREZISTOU, odporúčaný prístup je titrácia dávky antidepresíva na základe klinického posúdenia odpovede na antidepresívum. Navyše u pacientov na ustálenej dávke týchto antidepresív, ktorí začínajú liečbu posilnenou PREZISTOU, sa má sledovať odpoveď na antidepresívum.  Keď sa tieto antidepresíva podávajú s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.
<b>ANTIDIABETIKÁ</b>		
Metformín	Neskúmalo sa. Na základe teoretických úvah sa očakáva, že PREZISTA užívaná s kobicistátom zvýši plazmatické koncentrácie metformínu. (inhibícia MATE1)	Odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu u pacientov užívajúcich PREZISTU spolu s kobicistátom. (netýka sa PREZISTY užívanej spolu s ritonavírom)
<b>ANTIEMETIKÁ</b>		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a posilnenej PREZISTY je kontraindikované.

<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Vorikonazol	Neskúmalo sa. Ritonavir môže znížiť plazmatické koncentrácie vorikonazolu. (indukcia enzýmov CYP450)  Koncentrácia vorikonazolu sa môže zvýšiť alebo znížiť, keď sa podáva súbežne s PREZISTOU užívanou spolu s kobicistátom. (inhibícia enzýmov CYP450)	Vorikonazol sa nesmie používať spolu s posilnenou PREZISTOU, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Neskúmalo sa. Posilnená PREZISTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie antimykotika a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol alebo flukonazol môže zvýšiť koncentrácie darunaviru. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutné súbežné podávanie, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.
Klotrimazol	Neskúmalo sa. Súbežné systémové použitie klotrimazolu a posilnenej PREZISTY môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo klotrimazolu. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (na základe farmakokinetického modelu populácie)	
<b>ANTIURATIKÁ</b>		
Kolchicín	Neskúmalo sa. Súbežné použitie kolchicínu a posilnenej PREZISTY môže zvýšiť expozíciu kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-gp)	Ak je potrebná liečba posilnenou PREZISTOU, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kolchicín s posilnenou PREZISTOU kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 4.4).
<b>ANTIMALARIKÁ</b>		
Artemeter/ lumefantrín 80/480 mg, 6 dávok v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodine	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18 % dihydroartemisinín AUC ↓ 18 % dihydroartemisinín C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinín C <sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantrín AUC ↑ 175 % lumefantrín C <sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantrín C <sub>max</sub> ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinácia posilnenej PREZISTY a artemeteru/lumefantrínu sa môže podávať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatrnosťou.

<b>ANTITUBERKULOTIKÁ</b>		
Rifampicín Rifapentín	Neskúmalo sa. Rifapentín a rifampicín sú silnými induktorami CYP3A a bolo dokázané, že spôsobujú významné zníženie koncentrácií iných proteázových inhibítorov, čo môže vyústiť do zlyhania antivirologickej odpovede a rozvinutia rezistencie (indukcia enzýmu CYP450). Pri pokusoch prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky iných proteázových inhibítorov s nízkou dávkou ritonaviru, sa s rifampicínom zistila vysoká frekvencia pečeňových reakcií.	Kombinácia rifapentínu a posilnenej PREZISTY sa neodporúča.  Súbežné podávanie rifampicínu a posilnenej PREZISTY je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68 % darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39 % ** súčet účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25-O-desacetyl metabolit)  Štúdiá interakcií preukázala porovnateľnú systémovú expozíciu rifabutinu v liečbe samotným rifabutinom 300 mg jedenkrát denne a v liečbe rifabutinom 150 mg jedenkrát každý druhý deň spolu s PREZISTOU/ritonavikom (600/100 mg dvakrát denne) s približne 10-násobným zvýšením dennej expozície aktívneho metabolitu 25-O-desacetylrifabutinu. Okrem toho, AUC súčtu účinných zložiek rifabutinu (materský liek + 25-O-desacetyl metabolit) sa zvýšila 1,6-násobne, pričom C <sub>max</sub> zostala porovnateľná. Údaje o porovnaní s referenčnou dávkou 150 mg jedenkrát denne nie sú k dispozícii.  (Rifabutin je induktorom a substrátom enzýmov CYP3A.) Keď sa PREZISTA užívaná spolu s 100 mg ritonaviru podávala spolu s rifabutinom (150 mg jedenkrát každý druhý deň) pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície darunaviru.	U pacientov užívajúcich kombináciu s PREZISTOU súbežne s ritonavikom je nevyhnutná redukcia zvyčajnej dávky rifabutinu 300 mg/deň o 75 % (t.j. rifabutin 150 mg jedenkrát každý druhý deň) a zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutinom. V prípade ohrozenia bezpečnosti sa má zvážiť ďalšie predĺženie dávkovacieho intervalu rifabutinu a/alebo sledovanie hladiny rifabutinu. Trebá brať do úvahy oficiálnu smernicu pre liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Na základe bezpečnostného profilu PREZISTY/ritonaviru, toto zvýšenie expozície darunaviru v prítomnosti rifabutinu nevyžaduje úpravu dávky PREZISTY/ritonaviru. Na základe farmakokinetického modelu možno dávku zredukovať o 75 % aj u pacientov, ktorí dostávajú inú dávku rifabutinu ako 300 mg/deň.  Súbežné podávanie PREZISTY užíwanej s kobicistátom a rifabutinom sa neodporúča.
<b>ANTINEOPLASTIKÁ</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní týchto liekov a posilnenej PREZISTY môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súbežnom použití posilnenej PREZISTY a jedného z týchto liekov proti rakovine je potrebná opatrnosť.
Everolimus Irinotekan		Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a posilnenej PREZISTY sa neodporúča.

<b>ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ</b>		
Kvetiapín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s kvetiapínom. Zvýšené koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme (pozri časť 4.3).
Perfenazín Risperidón Tioridazín	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antipsychotík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp)	Môže byť potrebné zníženie dávky týchto liekov, keď sa podávajú súbežne s posilnenou PREZISTOU.
Lurazidón Pimozid Sertindol		Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a lurazidónu, pimozidu alebo sertindolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>β-BLOKÁTORY</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Neskúmalo sa. Očakáva sa, že posilnená PREZISTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s beta blokátormi sa odporúča klinické sledovanie. Má sa zväziť zníženie dávky beta blokátora.
<b>BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA</b>		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamil	Neskúmalo sa. Môže sa očakávať, že posilnená PREZISTA bude zvyšovať plazmatické koncentrácie blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Kortikosteroidy metabolizované hlavne CYP3A (vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu)	Flutikazón: v klinickej štúdii, pri ktorej sa zdravým dobrovoľníkom dvakrát denne počas 7 dní podávali kapsuly ritonaviru 100 mg spolu s 50 µg flutikazónpropionátu intranazálne (štyrikrát denne), sa významne zvýšili sérové hladiny flutikazónpropionátu, zatiaľ čo prirodzená hladina kortizolu klesla približne o 86 % (pri 90 % intervale spoľahlivosti 82 % - 89 %). Vyššie účinky možno očakávať, keď sa flutikazón inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a súčasne inhalovali alebo intranazálne užili flutikazónsúbežnom použití. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru nie sú dosiaľ známe.  Ďalšie kortikosteroidy: interakcia sa neskúmala. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súbežne s posilnenou PREZISTOU, čo vedie k zníženým koncentráciám kortizolu v sére.	Súbežné použitie posilnenej PREZISTY a kortikosteroidov (všetky cesty podania), ktoré sú metabolizované CYP3A môže zvýšiť riziko vzniku systémových kortikosteroidných účinkov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie.  Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými CYP3A sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pacientovi nepreváži riziko, pričom v tomto prípade majú byť pacienti sledovaní s ohľadom na systémové kortikosteroidné účinky.  Najmä pri dlhodobom používaní sa majú zväziť alternatívne kortikosteroidy, ktoré sú menej závislé na metabolizme CYP3A, napr. beklometazón.
Dexametazón (podávaný systémovo)	Neskúmalo sa. Dexametazón môže znížiť plazmatickú koncentráciu darunaviru. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má podávať so zvýšenou opatrnosťou, ak sa užíva spolu s posilnenou PREZISTOU.

<b>ANTIENDOTELÍNY</b>		
Bosentan	Neskúmalo sa. Súbežné použitie bosentanu a posilnenej PREZISTY môže zvýšiť plazmatické koncentrácie bosentanu. Očakáva sa, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP3A)	Ak sa podáva súbežne s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru, má sa u pacienta sledovať tolerovateľnosť bosentanu.  Súbežné podávanie PREZISTY užívanej s kobicistátom a bosentanu sa neodporúča.
<b>ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)</b>		
<b>Proteázové inhibítory NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Posilnená PREZISTA môže zvýšiť expozíciu grazopreviru. (inhibícia CYP3A a OATP1B)	Súbežné použitie posilnenej PREZISTY s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základe teoretických úvah môže posilnená PREZISTA zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3)	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča.
<b>RASTLINNÉ LIEČIVÁ</b>		
Ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že ľubovník bodkovaný spôsobuje pokles plazmatických koncentrácií darunaviru alebo lieku na zlepšenie jeho farmakokinetiky. (indukcia CYP450)	Posilnená PREZISTA sa nesmie podávať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi výťažok z ľubovníka bodkovaného ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (pozri časť 4.3). Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, užívanie ukončíte, a ak je to možné, skontrolujte vírusové hladiny. Expozícia darunaviru (a tiež expozícia ritonaviru) sa môže po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného zvýšiť. Indukujúci účinok môže pretrvávajúť najmenej 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
<b>INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Lovastatín Simvastatín	Neskúmalo sa. Predpokladá sa, že lovastatín a simvastatín budú mať zreteľne zvýšené plazmatické koncentrácie, ak sa budú podávať súbežne s posilnenou PREZISTOU. (inhibícia CYP3A)	Zvýšené plazmatické koncentrácie lovastatínu alebo simvastatínu môžu vyvolať myopatiu, vrátane rhabdomyolýzy. Súbežné použitie posilnenej PREZISTY s lovastatínom a simvastatínom je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).
Atorvastatín 10 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↑ 3-4 krát atorvastatín C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 krát atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ ≈2 krát # darunavir/ritonavir  atorvastatín AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup> atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ 319 % <sup>Ω</sup> atorvastatín C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> s darunavirom/kobicistátom 800/150 mg	Ak je potrebné súbežné podávanie atorvastatínu s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa začať podávať atorvastatín v dávke 10 mg jedenkrát denne. Postupné zvyšovanie dávkovania atorvastatínu je možné na základe klinickej odpovede.
Pravastatín 40 mg jednorazová dávka	pravastatín AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatín C <sub>min</sub> ND pravastatín C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> u niektorých subjektov sa pozoroval až 5-násobný nárast	Ak je potrebné súbežné podávanie pravastatínu s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou pravastatínu a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.



Rosuvastatín 10 mg jedenkrát denne	rosuvastatín AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> na základe publikovaných údajov s darunavirom/tritonavirom  rosuvastatín AUC ↑ 93 % <sup>§</sup> rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 277 % <sup>§</sup> rosuvastatín C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> s darunavirom/kobicistátom 800/150 mg	Ak je potrebné súbežné podávanie rosuvastatínu s posilnenou PREZISTOU, odporúča sa začať s najnižšou možnou dávkou rosuvastatín a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
<b>INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY</b>		
Lomitapid	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že posilnená PREZISTA zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>INHIBÍTORE H<sub>2</sub>-RECEPTORA</b>		
Ranitidín 150 mg dvakrát denne	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Posilnená PREZISTA a inhibítory H <sub>2</sub> -receptora sa môžu užívať bez úpravy dávky.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Cyklosporín Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Neskúmalo sa. Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s týmito imunosupresívami sa zvýši expozícia voči týmto látkam. (inhibícia CYP3A)	Pri podaní imunosupresív sa musia monitorovať terapeutické hladiny týchto liekov.  Súbežné použitie everolimu a posilnenej PREZISTY sa neodporúča.
<b>INHALAČNÉ BETA-AGONISTY</b>		
Salmeterol	Neskúmalo sa. Súbežné použitie salmeterolu a posilneného darunaviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie salmeterolu.	Súbežné použitie salmeterolu a posilnenej PREZISTY sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ / LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDCH</b>		
Metadon individuálna dávka v rozsahu od 55 mg do 150 mg jedenkrát denne	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %  PREZISTA/kobicistát môže, naopak, zvýšiť plazmatické koncentrácie metadonu (pozri SPC kobicistátu).	Na začiatku užívania spolu s posilnenou PREZISTOU nie je potrebná úprava dávky metadonu. Avšak úprava dávky metadonu môže byť potrebná pri súbežnom podávaní počas dlhšieho časového obdobia. Z toho dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Buprenorfin/naloxón 8/2 mg–16/4 mg jedenkrát denne	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloxón AUC ↔ naloxón C <sub>min</sub> ND naloxón C <sub>max</sub> ↔	Klinický význam zvýšenia farmakokinetických parametrov norbuprenorfinu nebol stanovený. Úprava dávky buprenorfinu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s posilnenou PREZISTOU, ale odporúča sa pozorné sledovanie príznakov intoxikácie opiatmi.
Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických predpokladov môže posilnená PREZISTA zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY a týchto analgetík sa odporúča klinické monitorovanie.

<b>ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV</b>		
<p>Drospirenón Etinyloestradiol (3 mg/0,02 mg jedenkrát denne)</p> <p>Etinyloestradiol Noretisterón 35 µg/1 mg jedenkrát denne</p>	<p>drospirenón AUC ↑ 58 %<sup>€</sup> drospirenón C<sub>min</sub> ND<sup>€</sup> drospirenón C<sub>max</sub> ↑ 15 %<sup>€</sup> etinyloestradiol AUC ↓ 30 %<sup>€</sup> etinyloestradiol C<sub>min</sub> ND<sup>€</sup> etinyloestradiol C<sub>max</sub> ↓ 14 %<sup>€</sup> <sup>€</sup> s darunavirom/kobicistátom</p> <p>etinyloestradiol AUC ↓ 44 %<sup>β</sup> etinyloestradiol C<sub>min</sub> ↓ 62 %<sup>β</sup> etinyloestradiol C<sub>max</sub> ↓ 32 %<sup>β</sup> noretisterón AUC ↓ 14 %<sup>β</sup> noretisterón C<sub>min</sub> ↓ 30 %<sup>β</sup> noretisterón C<sub>max</sub> ↔<sup>β</sup> <sup>β</sup> s darunavirom/ritonaviirom</p>	<p>Pri súbežnom podávaní PREZISTY a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli nožnej hyperkaliémii.</p> <p>Pacientkam užívajúcim hormonálnu antikoncepciu na báze estrogénov v kombinácii s posilnenou PREZISTOU sa odporúča zmeniť resp. rozšíriť formy antikoncepcie. U pacientok užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu.</p>
<b>ANTAGONISTY OPIOIDOV</b>		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a naloxegolu je kontraindikované.
<b>FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)</b>		
<p>Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>V štúdií skúmajúcej interakcie<sup>#</sup> sa pozorovala porovnateľná systémová expozícia voči sildenafilu po jednorazovom podaní samotného sildenafilu v dávke 100 mg a po jednorazovom podaní sildenafilu v dávke 25 mg v kombinácii s PREZISTOU a nízkou dávkou ritonaviru.</p>	<p>Kombinácia avanafilu a posilnenej PREZISTY je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri súbežnom použití iných inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s posilnenou PREZISTOU je potrebná opatrnosť. Ak je indikované súbežné použitie posilnenej PREZISTY a sildenafilu, vardenafilu alebo tadalafilu, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg za obdobie 72 hodín.</p>
<p>Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Neskúmalo sa. Súbežné použitie sildenafilu alebo tadalafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a posilnenej PREZISTY môže zvýšiť plazmatické koncentrácie sildenafilu alebo tadalafilu. (inhibícia CYP3A)</p>	<p>Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY nebola stanovená. Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3). Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie sa súbežné podávanie tadalafilu s posilnenou PREZISTOU neodporúča.</p>

<b>INHIBÍTOREY PROTÓNOVEJ PUMPY</b>		
Omeprazol 20 mg jedenkrát denne	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Posilnenú PREZISTU je možné súčasne podávať s inhibítormi protónovej pumpy bez nutnosti úpravy dávkovania.
<b>SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ</b>		
Buspirón Klorazepát Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterálny) Zolpidem            Midazolam (perorálny) Triazolam	Neskúmalo sa. Sedatíva/hypnotiká sú výrazne metabolizované prostredníctvom CYP3A. Súbežné použitie s posilnenou PREZISTOU môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácií týchto liekov.  Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s posilnenou PREZISTOU, môže spôsobiť významné zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Údaje o súbežnom použití parenterálneho midazolamu s inými proteázovými inhibítormi naznačujú možné 3-4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.	Pri súbežnom podávaní posilnenej PREZISTY s týmito sedatívami/hypnotikami sa odporúča klinické sledovanie a má sa zvážiť zníženie dávky sedatív/hypnotík.  Ak sa parenterálny midazolam podáva súbežne s posilnenou PREZISTOU, má sa tak uskutočniť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, ktoré zabezpečuje dôkladné klinické sledovanie a vhodnú lekársku starostlivosť v prípade respiračného útlmu a/alebo predĺženého útlmu. Treba zvážiť úpravu dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka.  Súbežné použitie posilnenej PREZISTY a triazolamu alebo perorálneho midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.3)
<b>LIEČBA PREDČASNEJ EJAKULÁCIE</b>		
Dapoxetín	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie posilnenej PREZISTY a dapoxetínu je kontraindikované.
<b>UROLOGIKÁ</b>		
Fesoterodín Solifenacín	Neskúmalo sa.	Používajte s opatrnosťou. Monitorujte nežiaduce reakcie fesoterodínu alebo solifenacínu, môže byť potrebné zníženie dávky fesoterodínu alebo solifenacínu.

# Štúdie sa uskutočnili s nižšími ako sú odporúčané dávky darunaviru alebo s iným dávkovacím režimom (pozri časť 4.2 Dávkovanie).

† Účinnosť a bezpečnosť používania PREZISTY so 100 mg ritonaviru a s niektorým iným HIV PI (napr. (fos)amprenavir a tipranavir) nebola u pacientov s HIV stanovená. Podľa súčasných liečebných postupov sa vo všeobecnosti duálna liečba proteázovými inhibítormi neodporúča.

‡ Štúdiá sa uskutočnili s tenofovir disoproxil fumarátom 300 mg jedenkrát denne.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Vo všeobecnosti, keď sa rozhoduje o použití antiretrovirových liekov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca, treba vziať do úvahy údaje o zvieratách ako aj klinické skúsenosti s gravidnými ženami.

S darunavirom sa nevykonali žiadne primerané ani dobre kontrolované štúdie o vplyve na graviditu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

PREZISTA užívaná s nízkou dávkou ritonaviru sa môže podávať gravidným ženám len vtedy, ak prínos liečby prevyšuje možné riziká.

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časť 5.2), čo sa môže spájať so zvýšeným rizikom zlyhania liečby a zvýšeným rizikom prenosu HIV na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba PREZISTOU/kobicistátom nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby PREZISTOU/kobicistátom, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Laktácia

Nie je známe, či sa darunavir vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch sa preukázalo vylučovanie darunaviru do mlieka a pri vysokých hladinách (1 000 mg/kg/deň) spôsobilo toxicitu u potomstva.

Ženy majú byť poučené, aby nedojčili počas liečby PREZISTOU kvôli možnosti výskytu nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Aby sa zabránilo prenosu HIV na dieťa, odporúča sa ženám infikovaným vírusom HIV, aby nedojčili.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku darunaviru na fertilitu u ľudí. V štúdiách na potkanoch nemal darunavir vplyv na párenie a fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

PREZISTA spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov sa počas liečby PREZISTOU užívanou s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru vyskytli závraty. Na túto možnosť je potrebné myslieť pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Počas programu klinického vývoja (N=2 613 predtým liečených pacientov, ktorí začali liečbu s PREZISTOU/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne), 51,3 % pacientov malo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Celkové priemerné trvanie liečby pacientov bolo 95,3 týždňov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických štúdiách a v spontánných hláseniach sú hnačka, nauzea, vyrážka, bolesť hlavy a vracanie. Najčastejšími závažnými reakciami sú akútne renálne zlyhanie, infarkt myokardu, imunoreštitučný zápalový syndróm, trombocytopenia, osteonekróza, hnačka, hepatitída a pyrexia.

V analýze po 96 týždňoch bol bezpečnostný profil PREZISTY/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u PREZISTY/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených pacientov. Nauzea bola miernej intenzity. V analýze po 192 týždňoch sa u doteraz neliečených pacientov, u ktorých liečba PREZISTOU/ritonavírom 800/100 mg denne trvala priemerne 162,5 týždňa, neobjavili žiadne nové nálezy týkajúce sa bezpečnosti.

Počas klinickej štúdie fázy III GS-US-216-130 s darunavirom/kobicistátom (N = 313 doposiaľ neliečených a predtým liečených pacientov), 66,5 % osôb zaznamenalo aspoň jednu nežiaducu reakciu. Liečba trvala priemerne 58,4 týždňa. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli diarea (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežiaduce reakcie sú diabetes melitus, precitlivenosť (na liek), imunoreštitučný zápalový syndróm, vyrážka a vracanie.

Informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa postihnutia triedy orgánových systémov a podľa skupiny frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

*Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/ritonavirom v klinických štúdiách a v postmarketingovom sledovaní*

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
menej časté	herpes simplex
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
menej časté	trombocytopenia, neutropenia, anémia, leukopenia
zriedkavé	zvýšenie počtu eozinofilov
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm, precitlivenosť (na liek)
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
menej časté	hypotyreóza, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, hyperlipidémia
menej časté	dna, anorexia, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie telesnej hmotnosti, hyperglykémia, rezistencia na inzulín, pokles lipoproteínu s vysokou hustotou, zvýšená chuť do jedla, polydipsia, zvýšená hladina LDH v krvi
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	insomnia
menej časté	depresia, dezorientácia, úzkosť, poruchy spánku, neprirodzené sny, nočné mory, pokles libida
zriedkavé	stav zmätenosti, zmeny nálady, nepokoj
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolesti hlavy, periférna neuropatia, závraty
menej časté	letargia, parestézia, hypoestézia, dysgeúzia, porucha pozornosti, poškodenie pamäti, somnolencia
zriedkavé	synkopa, konvulzia, ageuzia, porucha fázy spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
menej časté	konjunktiválna hyperémia, suché oči
zriedkavé	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
menej časté	vertigo

<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, predĺžený QT interval, tachykardia
zriedkavé	akútny infarkt myokardu, sínusová bradykardia, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypertenzia, návaly horúčavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté	dyspnoe, kašeľ, epistaxa, podráždenie hrdla
zriedkavé	rinorea
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea
časté	vracanie, nauzea, bolesti brucha, zvýšená hladina amylázy v krvi, dyspepsia, zväčšenie brucha, flatulencia
menej časté	pankreatitída, gastritída, gastroezofagálny reflux, aftózna stomatitída, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, zvýšená hladina lipázy, eruktácia, perorálna dyzestézia
zriedkavé	stomatitída, hemateméza, cheilitída, suché pery, povlak na jazyku
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>	
časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
menej časté	hepatitída, cytolytická hepatitída, steatóza pečene, hepatomegália, zvýšenie transamináz, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej a pruritickej vyrážky), pruritus
menej časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitída, urtikária, ekzém, erytém, hyperhidróza, nočné potenie, alopecia, akné, suchá koža, sfarbenie nechtov
zriedkavé	DRESS, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, dermatitída, seboroická dermatitída, kožné lézie, xeroderma
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	myalgia, osteonekróza, svalové kŕče, svalová slabosť, artralgia, bolesti končatín, osteoporóza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
zriedkavé	muskuloskeletálna stuhnutosť, artritída, stuhnutie kĺbov

<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	akútne zlyhanie obličiek, zlyhanie obličiek, nefrolitiáza, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, proteinúria, bilirubinúria, dyzúria, noktúria, polakizúria
zriedkavé	znížený renálny klírens kreatinínu
zriedkavé	kryštálová nefropatia <sup>§</sup>
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	erektilná dysfunkcia, gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	asténia, únava
menej časté	pyrexia, bolesť na hrudi, periférne opuchy, nevoľnosť, pocit horúčavy, podráždenie, bolesť
zriedkavé	triaška, abnormálne pocity, xeróza

<sup>§</sup> nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh. Podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (revízia 2, september 2009) bola frekvencia výskytu tejto nežiaducej reakcie po uvedení lieku na trh stanovená pomocou „pravidla 3“.

*Nežiaduce reakcie pozorované s darunavirom/kobicistátom u dospelých pacientov*

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
časté	precitlivenosť (na liek)
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	neprirodzené sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea, nauzea
časté	vracanie, bolesti brucha, zväčšenie brucha, dyspepsia, flatulencia, zvýšená hladina pankreatických enzýmov
menej časté	akútna pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálnych enzýmov
menej časté	hepatitída*, cytolytická hepatitída*
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej, pruritickej vyrážky, generalizovanej vyrážky a alergickej dermatitídy)
časté	angioedém, pruritus, urtikária

zriedkavé	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami*, Stevenson-Johnsonov syndróm*
neznáme	toxická epidermálna nekrolýza*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza*
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
časté	myalgia
menej časté	osteonekróza*
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
zriedkavé	kryštálová nefropatia*§
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	gynekomastia*
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	únava
menej časté	asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi

\* tieto nežiaduce reakcie na liek neboli hlásené v klinických štúdiách s darunavirom/kobicistátom, ale zaznamenali sa pri liečbe darunavirom/ritonavir a možno ich očakávať aj s darunavirom/kobicistátom.

§ nežiaduca reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh. Podľa usmernenia k súhrnu charakteristických vlastností lieku (revízia 2, september 2009) bola frekvencia výskytu tejto nežiaducej reakcie po uvedení lieku na trh stanovená pomocou „pravidla 3“.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Vyrážka*

V klinických štúdiách bola vyrážka mierne až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní. Pre prípady závažných kožných reakcií pozri varovanie v časti 4.4. V štúdiu s jednou skupinou, ktorá skúmala darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne a s inými antiretrovirotikami, 2,2 % pacientov ukončilo liečbu kvôli vyrážke.

Počas programu klinického vývoja raltegraviru sa u predtým liečených pacientov častejšie pozorovala vyrážka, bez ohľadu na kauzalitu, pri režimoch obsahujúcich PREZISTU/ritonavir + raltegravir v porovnaní s režimami obsahujúcimi PREZISTU/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez PREZISTU/ritonaviru. Vyrážka považovaná skúšajúcim za súvisiacu s liekom, sa vyskytla v podobnej miere. Expozícii prispôsobené miery vyrážky (všetky príčiny) boli 10,9, 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientorokov a u vyrážky súvisiacej s liekom boli 2,4, 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientorokov. Vyrážky pozorované v klinických štúdiách boli mierne až stredne závažné a nevedli k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy*

Počas liečby inhibítormi proteáz, najmä v kombinácii s NRTI, sa vyskytli prípady zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy, myalgie, myozitídy a zriedkavo aj rabdomyolýzy.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou voči kombinovanej antiretrovírusovej liečbe (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).



### *Imunoreštitučný zápalový syndróm*

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase zahájenia podávania kombinovanej antiretrovirovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodější a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

### *Krvácanie u pacientov s hemofiliou*

U pacientov s hemofiliou dostávajúcich antiretrovirálne inhibítory proteázy boli hlásené prípady zvýšeného spontánneho krvácania (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

Posúdenie bezpečnosti PREZISTY s ritonavírom u detí a dospelých je založené na analýze 48-týždňových údajov o bezpečnosti z troch klinických štúdií fázy II. Boli hodnotené nasledovné populácie pacientov (pozri časť 5.1):

- 80 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg, ktorí užívali PREZISTU tablety s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirusovými látkami.
- 21 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 a predtým liečených ART, vo veku od 3 do < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou 10 kg až < 20 kg (16 účastníkov od 15 kg do < 20 kg), ktorí užívali PREZISTU perorálnu suspenziu s nízkou dávkou ritonaviru dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirusovými látkami.
- 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali PREZISTU tablety s nízkou dávkou ritonaviru jedenkrát denne spolu s inými antiretrovirusovými liekmi. (pozri časť 5.1).

Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto detí a dospelých podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých.

Bezpečnosť PREZISTY s kobicistátom u pediatrických pacientov sa hodnotila u dospelých vo veku 12 až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v klinickej štúdií GS-US-216-0128 (predtým liečení, virologicky suprimovaní pacienti, N = 7). Analýzy bezpečnosti tejto štúdie u dospelých nezistili nové riziká týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym bezpečnostným profilom darunaviru a kobicistátu u dospelých.

### Iné osobitné skupiny pacientov

#### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

Spomedzi 1 968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali PREZISTU spolu s ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C. U súčasne infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť počiatočného a náhleho zvýšenia hladiny pečeňových transamináz ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s akútnym predávkovaním PREZISTOU užívanou s kobicistátom alebo s nízkou dávkou ritonaviru u ľudí sú obmedzené. Zdravým dobrovoľníkom sa darunavir podával vo forme perorálneho roztoku v jednorazových dávkach do 3 200 mg, resp. vo forme tabliet v jednorazových dávkach do 1 600 mg v kombinácii s ritonavírom bez toho, že by sa u nich pozorovali nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania PREZISTOU nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania PREZISTOU zahŕňa všeobecné podporné opatrenia, vrátane sledovania vitálnych znakov a pozorovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na vysokú väzbu darunaviru na plazmatické bielkoviny je nepravdepodobné, že by dialýza mala väčší význam pri eliminácii aktívnej látky z cirkulácie.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: systémové antivirotiká, proteázové inhibítory, ATC kód: J05AE10

#### Mechanizmus účinku

Darunavir je inhibítor dimerizácie a katalytickej aktivity HIV-1 proteázy ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Selektívne inhibuje odštiepenie HIV kódovaných polyproteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusom, čím zabráňuje tvorbe zrelých infekčných vírusových častíc.

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom a klinickým izolátom HIV-1 a laboratórnym kmeňom HIV-2 v akútne infikovaných líniiach T-buniek, mononukleárných bunkách z periférnej krvi človeka a ľudských monocytov/makrofágov so strednými hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí 1,2 až 8,5 nmol/l (0,7 až 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivírusovú aktivitu voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí od  $< 0,1$  do 4,3 nmol/l.

Tieto hodnoty  $EC_{50}$  sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87  $\mu$ mol/l do  $> 100$   $\mu$ mol/l.

#### Rezistencia

Selekcia vírusu rezistentného na darunavir z divokého typu HIV-1 *in vitro* trvala pomerne dlho ( $> 3$  roky). Vyselektované vírusy neboli schopné rásť v prítomnosti darunaviru v koncentráciách nad 400 nmol/l. U vírusov vyselektovaných v týchto podmienkach a vykazujúcich zníženú citlivosť voči darunaviru (23 až 50-násobne) sa v géne pre proteázu zistili substitúcie 2 až 4 aminokyselín. Zníženú citlivosť vznikajúcich vírusov na darunavir v selekcii nie je možné vysvetliť vznikom týchto mutácií proteázy.

Údaje z klinických štúdií s pacientmi liečenými ART (štúdia *TITAN* a zlúčená analýza štúdií *POWER* 1, 2 a 3 a štúdií *DUET* 1 a 2) preukázali, že virologická odpoveď na PREZISTU užívanú s nízkou dávkou ritonaviru bola znížená, keď boli na začiatku prítomné 3 a viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L alebo M, T74P, L76V, I84V a L89V) alebo keď sa tieto mutácie vyvinuli počas liečby.

Zvýšenie východiskovej násobnej zmeny darunaviru v  $EC_{50}$  (FC) súviselo s poklesom virologickej odpovede. Určila sa dolná a horná klinická hranica 10 a 40. Izoláty s východiskovou hodnotou  $FC \leq 10$  sú citlivé; izoláty s  $FC > 10$  až 40 majú zníženú citlivosť; izoláty s  $FC > 40$  sú rezistentné (pozri Klinické výsledky).

Vírusy izolované u pacientov s dávkou PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne, u ktorých sa vyskytlo spontánne virologické zlyhanie, ktoré boli citlivé na tipranavir na začiatku, zostali vo veľkej väčšine prípadov citlivé na tipranavir po liečbe.

Najnižšie miery rozvoja rezistencie vírusu HIV sú pozorované u pacientov predtým neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení darunavírom v kombinácii s inou ART.

Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a stratu citlivosti na PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiách *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týždeň	ODIN 48. týždeň		TITAN 48. týždeň
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N=298
Celkový počet virologických zlyhaní <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Spontánne	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Pacienti nereagujúci na liečbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa vyvinuli mutácie <sup>b</sup> v závere liečby, n/N				
Primárne (významné) mutácie PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovými východiskovými/záverečnými genotypmi, u ktorých sa preukázala strata citlivosti na PI v závere v porovnaní so začiatkom liečby, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR ne-VF cenzurovaný algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kópii/ml, okrem TITAN (HIV-1 RNA < 400 kópii/ml)

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

Nízke miery rozvoja rezistencie vírusu HIV-1 boli pozorované u pacientov doposiaľ neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení darunavirom/kobicistátom jedenkrát denne v kombinácii s inou ART a u pacientov predtým liečených ART bez RAM voči darunaviru, ktorí dostávali darunavir/kobicistát v kombinácii s inou ART. Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutácií a rezistenciu voči PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdií GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48. týždeň	
	Doposiaľ neliečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne N=295	Predtým liečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne N=18
Počet pacientov s virologickým zlyhaním <sup>a</sup> a údajmi o genotype, u ktorých sa vyvinuli mutácie <sup>b</sup> v závere liečby, n/N		
Primárne (významné) mutácie PI	0/8	1/7
PI RAM	2/8	1/7
Počet pacientov s virologickým zlyhaním <sup>a</sup> a údajmi o fenotype, ktoré poukazujú na rezistenciu na PI v závere liečby <sup>c</sup> , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

- <sup>a</sup> Virologické zlyhanie bolo definované ako: nikdy nepotlačené: potvrdené zníženie HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote a ≥ 50 kópií/ml v 8. týždni; rebound: HIV-1 RNA < 50 kópií/ml s následným potvrdením HIV-1 RNA na ≥ 400 kópií/ml alebo potvrdený nárast > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA z najnižšieho bodu; ukončenie s HIV-1 RNA ≥ 400 kópií/ml pri poslednej návšteve
- <sup>b</sup> zoznamy IAS-USA
- <sup>c</sup> V GS-US-216-130 nebol úvodný fenotyp dostupný.

### Skrížená rezistencia

Násobná zmena (FC) darunaviru bola menej ako 10 pre 90 % z 3 309 klinických izolátov rezistentných voči amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru a/alebo tipranaviru, čo naznačuje, že vírusy rezistentné voči väčšine PI zostávajú citlivé voči darunaviru.

V štúdiu ARTEMIS sa v prípade virologického zlyhania nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými PI. V štúdiu GS-US-216-130 sa v prípade virologického zlyhania nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými HIV PI.

### Klinické výsledky

Vplyv kobicistátu na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru sa hodnotil v štúdiu fázy I u zdravých osôb, ktorým sa podával darunavir 800 mg buď so 150 mg kobicistátu alebo so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne. Farmakokinetické parametre darunaviru boli v ustálenom stave porovnateľné, keď bol posilnený kobicistátom alebo ritonavírom. Informácie o kobicistáte si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

### Dospelí pacienti

#### Účinnosť darunaviru 800 mg jedenkrát denne užívaného so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne u doposiaľ neliečených pacientov a u pacientov predtým liečených ART

GS-US-216-130 je otvorená štúdia fázy III s jednou skupinou, ktorá hodnotila farmakokinetiku, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť darunaviru s kobicistátom u 313 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 (295 doposiaľ neliečených pacientov a 18 predtým liečených pacientov). Títo pacienti dostávali darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne so základným režimom zvoleným skúšajúcim, ktorý obsahoval 2 aktívne NRTI.

U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí boli vhodní pre túto štúdiu, skriningové vyšetrenie rezistencie genotypu nepreukázalo RAM voči darunaviru a skriningové vyšetrenie plazmatickej HIV-1 RNA bolo ≥ 1 000 kópií/ml. Tabuľka nižšie uvádza údaje o účinnosti z analýzy v 48. týždni štúdie GS-US-216-130:

Výsledky v 48. týždni	GS-US-216-130		
	Doposiaľ neliečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=295	Predtým liečení pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=18	Všetci pacienti darunavir/kobicistát 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
priemerná zmena v HIV-1 RNA log oproti východiskovej hodnote (log <sub>10</sub> kópií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Priemerná zmena v počte buniek CD4 <sup>+</sup> oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF

Účinnosť PREZISTY 800 mg jedenkrát denne užívanej so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne u pacientov doposiaľ neliečených ART

Dôkaz účinnosti PREZISTY/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne je založený na analýze 192-týždňových údajov z randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdie fázy III ARTEMIS u pacientov infikovaných HIV-1, ktorí doposiaľ neboli liečení antiretrovírusovou liečbou v porovnaní s PREZISTOU/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne s lopinavirom/ritonavírom 800/200 mg denne (užívané dvakrát denne, alebo jedenkrát denne). Obe ramená používali fixný základný režim, ktorý pozostával z tenofovir disoproxil fumarátu 300 mg jedenkrát denne a emtricitabinu 200 mg jedenkrát denne.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza údaje 48-týždňovej a 96-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie ARTEMIS:

ARTEMIS						
Výsledky	48. týždeň <sup>a</sup>			96. týždeň <sup>b</sup>		
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N=346	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>c</sup> Všetci pacienti	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
S východiskovou HIV-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
S východiskovou HIV-RNA ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
S východiskovým počtom buniek CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
S východiskovým počtom buniek CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
medián zmeny v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Údaje založené na analýzach v 48. týždni

<sup>b</sup> Údaje založené na analýzach v 96. týždni

<sup>c</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>d</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

<sup>e</sup> Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

V 48-týždňovej analýze sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu PREZISTOU/ritonavírom, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (OP, z angl. On Protocol). Tieto

výsledky sa potvrdili v analýze údajov 96-týždňovej liečby v štúdiu ARTEMIS. Tieto výsledky boli zachované do 192. týždňa liečby v štúdiu ARTEMIS.

Účinnosť PREZISTY 800 mg jedenkrát denne užíwanej so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne u pacientov predtým liečených ART

**ODIN** je randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne a PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 predtým liečených ART, u ktorých skriningové vyšetrenie rezistencie genotypu nepreukázalo RAM voči darunaviru (t.j. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a skriningové vyšetrenie HIV-1 RNA bolo > 1 000 kópií/ml. Analýza účinnosti je založená na liečbe trvajúcej 48 týždňov (pozri tabuľku nižšie). Obe ramená použili optimalizovaný základný režim (OBR)  $\geq 2$  NRTI.

ODIN			
Výsledky	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N=296	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
S východiskovým počtom buniek CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)			
$\geq 100$	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S kmeňom HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Iné <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovede

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

<sup>d</sup> Rozdiel stredných hodnôt

<sup>e</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu PREZISTOU/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v porovnaní s PREZISTOU/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol).

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne sa nemá používať u tých pacientov liečených ART, ktorí majú jednu alebo viac mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA  $\geq 100 000$  kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l (pozri časť 4.2 a 4.4). U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje.

## Pediatrickí pacienti

*Pediatrickí pacienti vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART*

**DIONE** je otvorená štúdia fázy II hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, toleranciu a účinnosť PREZISTY s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku od 12 do menej ako 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART. Títo pacienti dostávali PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne spolu s inými antiretrovírusovými látkami. Virologická odpoveď bola definovaná ako pokles vírusového zaťaženia HIV-1 RNA v plazme o najmenej 1,0 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote.

DIONE	
Výsledky v 48. týždni	PREZISTA/ritonavir N = 12
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	83,3 % (10)
CD4+ percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	14
Priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>b</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> pokles vírusového zaťaženia v plazme oproti východiskovej hodnote	100 %

<sup>a</sup> Imputácie na základe algoritmu TLOVR.

<sup>b</sup> Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

V otvorenej štúdii fázy II/III GS-US-216-0128 sa hodnotila účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetika darunaviru 800 mg a kobicistátu 150 mg (podávané ako samostatné tablety) a najmenej 2 NRTI u 7 dospievajúcich predtým liečených virologicky suprimovaných pacientov infikovaných HIV-1 s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg. Pacienti boli na stabilnom antiretrovírusovom režime (najmenej 3 mesiace), ktorý pozostával z darunaviru podávaného s ritonavírom v kombinácii s dvoma NRTI. Pacienti prešli z ritonaviru na kobicistát 150 mg jedenkrát denne a pokračovali s darunavírom (N = 7) a dvoma NRTI.

Virologický výsledok u dospievajúcich s predchádzajúcou liečbou ART a s virologickou supresiou v 48. týždni	
GS-US-216-0128	
Výsledok v 48. týždni	Darunavir/kobicistát + najmenej 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa FDA Snapshot Approach	85,7 % (6)
Medián percentuálnej zmeny CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>a</sup>	-6,1 %
Medián zmeny počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote <sup>a</sup>	-342 buniek/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Bez imputácie (pozorované údaje).

Pre ďalšie výsledky klinických štúdií u dospelých pacientov liečených ART a pediatrických pacientov, pozri Súhrn charakteristických vlastností liekov PREZISTA 75 mg, 150 mg alebo 600 mg tablety a 100 mg/ml perorálna suspenzia.

### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dvakrát denne alebo 800/100 mg jedenkrát denne) v kombinácii so základným režimom bol hodnotený v klinickej štúdii s 36 gravidnými ženami (18 v každej skupine) počas druhého a tretieho trimestra a po pôrode. Virologická odpoveď sa udržala počas trvania štúdie v oboch skupinách. U detí narodených 31 pacientkám, ktoré zotrvali na antivirotickej liečbe až do pôrodu, sa nevyskytol prenos z matky na dieťa. Nevyskytli sa žiadne nové klinicky významné zistenia

týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym profilom bezpečnosti darunaviru/ritonaviru u dospelých infikovaných HIV-1 (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného v kombinácii s kobicistátom alebo s ritonavírom sa skúmali u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov infikovaných vírusom HIV-1. Expozícia voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bola vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vyššiu expozičiu voči darunaviru u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi je možné vysvetliť na základe vyšších koncentrácií  $\alpha_1$ -kyslého glykoproteínu (AAG) u pacientov infikovaných vírusom HIV-1, čo vedie k vyššej väzbe darunaviru na plazmatický AAG, a tým aj k vyšším koncentráciám tejto látky v plazme.

Darunavir sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A. Kobicistát a ritonavir inhibujú CYP3A, v dôsledku čoho sa výrazne zvyšujú plazmatické koncentrácie darunaviru.

Informácie o farmakokinetických vlastnostiach kobicistátu si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností kobicistátu.

### Absorpcia

Darunavir sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní. Pri podávaní v kombinácii s ritonavírom v nízkej dávke sa maximálne plazmatické koncentrácie darunaviru obyčajne dosiahnu v priebehu 2,5 - 4 hodín.

Absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom perorálnom podaní samotného darunaviru v dávke 600 mg bola približne 37 %, pričom pri podávaní ritonaviru v dávke 100 mg dvakrát denne sa zvýšila približne na 82 %. Po jednorazovom perorálnom podaní darunaviru v dávke 600 mg v kombinácii s ritonavírom podávaným v dávke 100 mg dvakrát denne sa systémová expozičiu voči darunaviru zvýšila 14-násobne (pozri časť 4.4).

Pri užívaní nalačno bola relatívna biologická dostupnosť darunaviru v prítomnosti kobicistátu alebo nízkej dávky ritonaviru nižšia ako pri užívaní lieku s jedlom. Z toho dôvodu sa tablety PREZISTY musia užívať spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom a jedlom. Druh jedla nemá vplyv na expozičiu voči darunaviru.

### Distribúcia

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny, najmä na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem samotného darunaviru  $88,1 \pm 59,0$  l (stredný  $\pm$  SD) a v prítomnosti 100 mg ritonaviru podávaného dvakrát denne bol zvýšený na  $131 \pm 49,9$  l (stredný  $\pm$  SD).

### Biotransformácia

*In vitro* štúdie využívajúce mikrozómy pečene človeka (HLM) naznačujú, že darunavir sa metabolizuje najmä oxidatívnym metabolizmom. Darunavir sa výrazne metabolizuje prostredníctvom systému CYP v pečeni a takmer výlučne prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4. V štúdiu skúmajúcej aplikáciu darunaviru označeného rádioaktívnym  $^{14}\text{C}$  zdravým dobrovoľníkom sa zistilo, že väčšina rádioaktivity v plazme po jednorazovom podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg pochádzala z pôvodného liečiva. U ľudí sa zistila prítomnosť najmenej 3 oxidatívnych metabolitov darunaviru, pričom všetky z nich mali aktivitu proti divokému typu HIV najmenej 10x nižšiu ako darunavir.

### Eliminácia

Po podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg označeného rádioaktívnym  $^{14}\text{C}$  sa 79,5 % rádioaktivity zachytilo v stolici a 13,9 % rádioaktivity sa zachytilo v moči. Rádioaktivity nezmeneného darunaviru v stolici predstavovala 41,2 % a v moči predstavovala 7,7 % z podanej



dávky. Terminálny polčas eliminácie darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom bol približne 15 hodín.

Klírens darunaviru (150 mg) podaného intravenózne v monoterapii bol 32,8 l/h, kým pri kombinácii s nízko dávkovaným ritonavírom 5,9 l/h.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 74 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 20 kg preukázala, že dávky PREZISTY/ritonaviru podávané v závislosti od telesnej hmotnosti, mali za následok expozíciu darunaviru porovnateľnú s expozíciou u dospelých pacientov užívajúcich PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom dvakrát denne u 14 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkovanie založené na telesnej hmotnosti viedlo k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 12 pediatrických pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí neboli predtým liečení ART, ukázala, že dávka PREZISTY/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne viedla k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne. Z toho dôvodu sa rovnaké dávkovanie jedenkrát denne môže použiť u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg s predchádzajúcou liečbou bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq 100$  buniek  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru užívaného spolu s ritonavírom jedenkrát denne u 10 predtým liečených pediatrických pacientov vo veku 3 až < 6 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 14 kg až < 20 kg preukázala, že dávky odvodené od telesnej hmotnosti viedli k expozícii darunaviru, ktorá bola porovnateľná s expozíciou získanou u dospelých užívajúcich PREZISTU/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Farmakokinetické modelovanie a simulácia expozície darunaviru u pediatrických pacientov vo veku 3 až < 18 rokov navyše potvrdili expozície darunaviru, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách a umožnili určenie dávkovania PREZISTY/ritonaviru jedenkrát denne v závislosti na telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg, ktorí buď predtým nedostávali liečbu ART alebo u predtým liečených pediatrických pacientov bez DRV-RAM\* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom buniek CD4+  $\geq 100$  buniek  $\times 10^6/l$  (pozri časť 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru 800 mg podávaného súbežne s kobicistátom 150 mg u pediatrických pacientov sa skúmala u 7 dospievajúcich vo veku 12 až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg v štúdi GS-US-216-0128. Geometrický priemer expozície u dospievajúcich ( $AUC_{tau}$ ) bol pri darunavire podobný a pri kobicistáte sa zvýšil o 19 % v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u dospelých, ktorí dostávali darunavir v dávke 800 mg spolu s kobicistátom v dávke 150 mg v štúdi GS-US-216-0130. Rozdiel pozorovaný pri kobicistáte sa nepovažoval za klinicky významný.

	<b>Dospelí v štúdiu GS-US-216-0130, 24. týždeň (Referencia)<sup>a</sup> Priemer (% CV) GLSM</b>	<b>Dospievajúci v štúdiu GS-US-216-0128, 10. deň (Test)<sup>b</sup> Priemer (% CV) GLSM</b>	<b>Pomer GLSM (90 % CI) (Test/Referencia)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Farmakokinetický parameter DRV</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79 – 1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83 – 1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34 – 1,48)
<b>Farmakokinetický parameter COBI</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95 – 1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00 – 1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51 – 3,22)

<sup>a</sup> Intenzívne farmakokinetické údaje z 24. týždňa od účastníkov, ktorí dostávali DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Intenzívne farmakokinetické údaje z 10. dňa od účastníkov, ktorí dostávali DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N = 59 pre AUC<sub>tau</sub> a C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> V štúdiu GS-US-216-0128 sa na účely odhadu AUC<sub>tau</sub> a C<sub>tau</sub> použila koncentrácia pred podaním dávky (0 hodín) ako náhrada koncentrácie pri 24 hodinách.

<sup>e</sup> N = 57 resp. N = 5 pre GLSM C<sub>tau</sub> v štúdiu GS-US-216-0130 resp. v štúdiu GS-US-216-0128.

### Starší ľudia

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika darunaviru sa výraznejšie nelíši u pacientov s infekciou HIV vo vekovom rozmedzí od 18 do 75 rokov (n = 12, vek ≥ 65 rokov) (pozri časť 4.4). U pacientov starších ako 65 rokov boli k dispozícii iba obmedzené údaje.

### Pohlavie

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa u žien s infekciou HIV zistila mierne vyššia expozícia voči darunaviru (o 16,8 %) ako u mužov infikovaných HIV. Tento rozdiel nemá žiadny klinický význam.

### Porucha funkcie obličiek

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s <sup>14</sup>C rádioaktívne označeným darunavirom s ritonavírom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

Aj keď sa podávanie darunaviru nesledovalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa zistilo, že stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 30 - 60 ml/min, n=20) nemá väčší vplyv na farmakokinetiku darunaviru u pacientov s infekciou HIV (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Porucha funkcie pečene

Darunavir sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. V štúdiu s opakovaným podaním lieku PREZISTA užívaná s ritonavírom (600/100 mg dvakrát denne) sa preukázalo, že celkové koncentrácie darunaviru v plazme u subjektov s miernou (Childova-Pughova trieda A, n=8) a stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B, n=8) poruchou funkcie pečene boli porovnateľné s tými u zdravých subjektov. Koncentrácie voľného darunaviru boli približne o 55 % (Childova-Pughova Trieda A) a 100 % (Childova-Pughova trieda B) vyššie. Klinický význam tohto nárastu nie je známy, preto treba

PREZISTU užívať so zvýšenou opatrnosťou. Účinok ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku darunaviru nebol dosiaľ študovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

#### Gravidita a obdobie po pôrode

Expozícia celkovému darunaviru a ritonaviru po užití darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu bola všeobecne nižšia počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode. V prípade neviazaného (t.j. aktívneho) darunaviru však boli farmakokinetické parametre menej znížené počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode z dôvodu zvýšenia neviazanej frakcie darunaviru počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode.

<b>Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=12)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=12)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
$C_{min}$ , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

<b>Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=17)</b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=15)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{min}$ , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 28 %, 26 % a 26 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>12h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 18 %, 16 % nižšie a o 2 % vyššie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

U žien užívajúcich darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 33 %, 31 % a 30 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  celkového darunaviru o 29 %, 32 % a 50 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

Liečba darunavirom/kobicistátom 800/150 mg jedenkrát denne počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru. U žien dostávajúcich darunavir/kobicistát počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty celkovej  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  darunaviru o 49 %, 56 % a 92 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty celkovej  $C_{max}$ , AUC<sub>24h</sub> a  $C_{min}$  darunaviru o 37 %, 50 % a 89 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Bola tiež výrazne znížená neviazaná frakcia, vrátane zníženia hladín  $C_{min}$  okolo 90 %. Hlavnou príčinou týchto nízkych expozícií je výrazné zníženie expozície kobicistátu v dôsledku indukcie enzýmu súvisiaceho s graviditou (pozri nižšie).

<b>Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/kobicistátu 800/150 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode</b>			
<b>Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD)</b>	<b>Druhý trimester gravidity (n=7)</b>	<b>Tretí trimester gravidity (n=6)</b>	<b>Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Expozícia kobicistátu bola počas gravidity nižšia, čo potenciálne vedie k zníženému posilneniu darunaviru. Počas druhého trimestra gravidity boli  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  a  $C_{min}$  kobicistátu o 50 %, 63 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Počas tretieho trimestra gravidity boli  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  a  $C_{min}$  kobicistátu o 27 %, 49 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie so samotným darunavirom sa vykonali v dávkovaní až do klinických hladín u myší, potkanov a psov, kým štúdie s jeho kombináciou s ritonavírom sa vykonali u potkanov a psov.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u myší, potkanov a psov sa zistili len obmedzené účinky liečby darunavirom. Identifikovaným cieľovým orgánom u hlodavcov bol hemopoetický systém, koagulačný systém, pečeň a štítina žľaza. Pozoroval sa premenlivý, ale mierny pokles parametrov v súvislosti s erytrocytmi spolu s predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času.

Zmeny boli pozorované v pečeni (hypertrofia hepatocytov, vakuolizácia, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov) a štítnej žľazy (folikulárna hypertrofia). U laboratórných potkanov viedla kombinácia darunaviru s ritonavírom k miernemu zvýšeniu účinku na parametre červených krviniek, pečene a štítnu žľazu a k zvýšeniu incidencie ostrovčekov fibrózy v pankrease (iba u samcov laboratórných potkanov) v porovnaní so samotným darunavirom. U psov sa nepozorovali žiadne väčšie známky toxicity ani cieľové orgány toxicity pri rovnakej expozícii ako u človeka, ktorý užíva odporúčané dávky.

V štúdiu u potkanov bol znížený počet corpora lutea a implantácií v prípade maternálnej toxicity. Na druhej strane sa nepozorovali žiadne účinky na párenie alebo plodnosť po podávaní darunaviru v dávkach do 1 000 mg/kg/deň a pri expozícii ( $AUC$  - 0,5-násobok) nižšej ako u človeka dostávajúceho odporúčané dávky. Pri podávaní rovnako veľkých dávok samotného darunaviru sa u potkanov a králikov nepozorovala teratogenita podobne ako u myší dostávajúcich darunavir v kombinácii s ritonavírom. Stupeň expozície bol nižší ako u človeka dostávajúceho odporúčané dávky. Pri hodnotení prenatalného a postnatalného vývoja u potkanov, darunavir podávaný samostatne alebo v kombinácii s ritonavírom viedol k prechodnému zníženiu prírastku telesnej hmotnosti u dojčených mláďat a došlo k miernemu oneskoreniu v otvorení očí a uší. Darunavir v kombinácii s ritonavírom spôsobil zníženie prežívania mláďat, ktoré sa prejavilo nepriaznivou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečiva u mláďat prostredníctvom materského mlieka a/alebo maternálnej toxicity. Darunavir podávaný ako samotný alebo v kombinácii s ritonavírom neovplyvnil žiadne funkcie po odstavení. U juvenilných laboratórných potkanov, ktorí dostávali darunavir 23. – 26. deň, sa pozorovala zvýšená mortalita s krčmi u niektorých zvierat. Medzi 5. a 11. dňom života bola expozícia v plazme, pečeni a mozgu výrazne vyššia ako u dospelých laboratórných potkanov po porovnateľných dávkach v mg/kg. Po 23. dni života bola expozícia porovnateľná s tou u dospelých potkanov. Zvýšená expozícia bola pravdepodobne aspoň čiastočne z dôvodu nezrelosti enzýmov metabolizujúcich liek u juvenilných zvierat. U juvenilných potkanov neboli pozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou dávkami 1 000 mg/kg darunaviru (jednorazová dávka) v 26. deň veku alebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) od 23. do 50. dňa veku a expozícia a profil toxicity boli porovnateľné s tými, pozorovanými u dospelých potkanov.

PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru sa nemá používať u detí mladších ako 3 roky z dôvodu nejasnosti ohľadom miery rozvoja hematoencefalickej bariéry a pečeneých enzýmov.

Karcinogénny potenciál darunaviru bol vyhodnotený pri podávaní lieku myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. Myšiam boli podávané denné dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanom boli podávané dávky 50, 150 a 500 mg/kg. Výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov stúpil v závislosti od dávky a pozoroval sa u samcov a samíc oboch živočíšnych druhov. U samcov potkanov sa vyskytli adenómy folikulárnych buniek štítnej žľazy. Podávanie darunaviru nespôsobilo štatisticky významný nárast iných benígnych alebo malígnych novotvarov u myší alebo potkanov. Pozorované hepatocelulárne tumory a tumory štítnej žľazy u hlodavcov sa považujú za obmedzené z hľadiska významnosti pre človeka. Opakované podávanie darunaviru potkanom spôsobilo indukciu mikrozomálnych enzýmov v pečeni a zvýšilo vylučovanie hormónov štítnej žľazy, ktoré predurčuje potkanov, ale nie ľudí, na výskyt neoplaziem štítnej žľazy. Pri najvyšších testovaných dávkach boli systémové expozície (založené na AUC) darunaviru 0,4- až 0,7-násobkom (myši) a 0,7- až 1-násobkom (potkany) v pomere k expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Po dvoch rokoch podávania darunaviru pri expozíciách na úrovni alebo pod úrovňou expozícií u ľudí sa pozorovali zmeny na obličkách u myší (nefróza) a u potkanov (chronická progresívna nefropatia).

Darunavir nebol mutagénny ani genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch a mikronukleového testu u myší *in vivo*.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### PREZISTA 400 mg filmom obalené tablety

##### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
krospovidón  
stearát horečnatý

##### Obal tablety

polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný  
makrogol 3350  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
žlté farbivo FCF (E110)

#### PREZISTA 800 mg filmom obalené tablety

##### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
krospovidón  
stearát horečnatý  
hypromelóza

##### Obal tablety

polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný  
makrogol 3350  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
červený oxid železitý (E172)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### PREZISTA 400 mg filmom obalené tablety

Nepriehľadná, biela, 160 ml fľaša z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) obsahujúca 60 tabliet, zabezpečená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP).

Balenie s jednou fľašou.

### PREZISTA 800 mg filmom obalené tablety

Nepriehľadná, biela, 75 ml fľaša z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) obsahujúca 30 tabliet, zabezpečená bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP).

Balenie s jednou fľašou alebo s tromi fľašami v škatuli.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

### PREZISTA 400 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/380/003

### PREZISTA 800 mg filmom obalené tablety

EU/1/06/380/007 - 30 filmom obalených tabliet

EU/1/06/380/008 - 90 filmom obalených tabliet (3 x 30)

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. február 2007

Dátum posledného predĺženia: 19. september 2013

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

PREZISTA perorálna suspenzia

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

PREZISTA tablety

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

Tlačná písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktorá môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA NA PERORÁLNU SUSPENZIU

#### 1. NÁZOV LIEKU

PREZISTA 100 mg/ml perorálna suspenzia  
darunavir

#### 2. LIEČIVO

Jeden ml suspenzie obsahuje 100 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodnú soľ metyl-parahydroxybenzoátu (E219).  
Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia  
200 ml fľaša  
Balenie obsahuje 6 ml dávkovaciu pipetu s odstupňovaním po 0,2 ml.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie  
Pred použitím fľašu prudko potraste.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.  
Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke. Nevystavuje nadmernej teplote.

Uchovávajúce v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/380/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME (vzťahuje sa iba na vonkajší obal)**

prezista 100 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**NÁLEPKA NA FĽAŠU NA PERORÁLNU SUSPENZIU**

**1. NÁZOV LIEKU**

PREZISTA 100 mg/ml perorálna suspenzia  
darunavir

**2. LIEČIVO**

Jeden ml suspenzie obsahuje 100 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje sodnú soľ metyl-parahydroxybenzoátu (E219).  
Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Perorálna suspenzia  
200 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie  
Pred použitím fľašu prudko potrasť.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.  
Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke. Nevystavuje nadmernej teplote.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/380/006

**13.ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14.ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15.POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA SKLADAČKA / NÁLEPKA NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

PREZISTA 75 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

480 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/380/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

prezista 75 mg *(vzťahuje sa iba na vonkajší obal)*

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA SKLADAČKA / NÁLEPKA NA FEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

PREZISTA 150 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

240 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/380/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

prezista 150 mg *(vzťahuje sa iba na vonkajší obal)*

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA SKLADAČKA / NÁLEPKA NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

PREZISTA 400 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež žlté farbivo FCF (E110).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/380/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

prezista 400 mg *(vzťahuje sa iba na vonkajší obal)*

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA SKLADAČKA / NÁLEPKA NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

PREZISTA 600 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež žlté farbivo FCF (E110).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/380/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

prezista 600 mg *(vzťahuje sa iba na vonkajší obal)*

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**VONKAJŠIA SKLADAČKA / NÁLEPKA NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

PREZISTA 800 mg filmom obalené tablety  
darunavir

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru (vo forme etanolátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 30 tabliet)  
Fľaše sa nesmú distribuovať jednotlivo.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/06/380/007 - 30 filmom obalených tabliet  
EU/1/06/380/008 - 90 filmom obalených tabliet (3 x 30)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

prezista 800 mg (*vzťahuje sa iba na vonkajší obal*)

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### PREZISTA 100 mg/ml perorálna suspenzia darunavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU
3. Ako užívať PREZISTU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PREZISTU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa

##### Čo je PREZISTA?

PREZISTA obsahuje liečivo darunavir. PREZISTA je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV). Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory proteáz. Účinok PREZISTY spočíva v znížení množstva HIV vo vašom organizme. Vďaka tomu sa zlepšuje funkcia vášho imunitného systému a zníži sa riziko vzniku ochorení, ktoré súvisia s infekciou HIV.

##### Na čo sa používa?

PREZISTA sa používa na liečbu dospelých pacientov infikovaných HIV ako aj detí od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV (pozri **Ako užívať PREZISTU**).

PREZISTA sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou kobicistátu alebo ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU

##### Neužívajte PREZISTU

- ak ste **alergický** na darunavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na kobicistát alebo ritonavir.
- keď máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate, vrátane liekov užívaných cez ústa, inhalačne, podávaných v injekcii alebo aplikovaných na kožu.

##### PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára, či môžete v liečbe prejsť na užívanie iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálny</i> (užívaný ústami) <i>midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami a/alebo pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Lurazidón</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapín</i> alebo <i>sertindol</i>	liečba psychiatrických porúch
<i>Námel'ové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenózných bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obehu
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte PREZISTU spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať PREZISTU.

PREZISTA nevylieči infekciu HIV.

U pacientov užívajúcich PREZISTU sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom styku so svojím lekárom.

U ľudí užívajúcich PREZISTU sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich PREZISTU a raltegravir (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky zvlášť.

### Povedzte svojmu lekárovi o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS vašej liečby

Presvedčite sa, že ste si prečítali nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať PREZISTU, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. PREZISTA môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIVa oportúnnou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po začatí liečby proti HIV objaviť príznaky a prejavy zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto

- príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmych príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
  - Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. PREZISTA môže zvyšovať riziko krvácania.
  - Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
  - Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o.i. dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Starší ľudia

PREZISTA bola použitá iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojim lekárom, či môžete PREZISTU používať.

### Deti

PREZISTA nie je určená na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kilogramov.

### Iné lieky a PREZISTA

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s PREZISTOU. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“.

Vo väčšine prípadov sa PREZISTA môže kombinovať s liekmi proti HIV, ktoré patria do inej kategórie [napr. NRTI (nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy), NNRTI (nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy), antagonisti CCR5 a FI (inhibitory fúzie)]. PREZISTA s kobicistátom alebo ritonavirom sa neskúšala so všetkými PI (inhibítormi proteázy) a s inými HIV PI sa nesmie užívať. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom novej kombinácie liekov.

Účinky PREZISTY sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV)

PREZISTA môže ovplyvniť účinky iných liekov a lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.

- *Apixaban, dabigatran etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidogrel* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť.
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substitučnú hormonálnu liečbu. PREZISTA môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinyloestradiol/drospirenon*. PREZISTA môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenonom.
- *Atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre vás.
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Cyklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čriev, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových ochorení. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú cez ústa, inhalačne, podávajú v injekcii alebo sa aplikujú na kožu. Ak nemôžu byť použité alternatívy, ich použitie sa má uskutočniť iba po lekárskom posúdení a pod starostlivým dohľadom lekára nad vedľajšími účinkami kortikosteroidov.
- *Buprenorfin/naloxón* (lieky na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (na liečbu rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatitídou C)
- *Fentanyl, oxykodón, tramadol* (na liečbu bolesti)
- *Fesoterodín, solifenacín* (na liečbu urologických ťažkostí).

Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi a môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo PREZISTY alebo vedľajšie účinky. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Dabigatran etexilát, edoxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti)
- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu plesňových infekcií). Vorikonazol sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)
- *Perfenazín, risperidón, tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov)
- *Metformín* (na liečbu cukrovky typu 2).

Tento zoznam liekov **nie** je kompletný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

## PREZISTA a jedlo a nápoje

Pozri časť 3 „Ako užívať PREZISTU“.

### Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s ritonavírom, pokiaľ im to lekár výslovne nenariadi. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s kobicistátom.

Vzhľadom na možnosť výskytu vedľajších účinkov u dojčených detí ženy nemajú dojčiť, ak užívajú PREZISTU.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže preniesť na dieťa materským mliekom. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, poraďte sa o tom čo najskôr so svojim lekárom.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití PREZISTY závraty.

**PREZISTA perorálna suspenzia obsahuje sodnú soľ metyl-parahydroxybenzoátu.** Táto pomocná látka môže vyvolať alergické reakcie (niekedy oneskorené).

### PREZISTA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať PREZISTU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Po začatí liečby sa bez predchádzajúcich pokynov lekára nesmie meniť dávka ani lieková forma a rovnako sa liečba nesmie prerušiť.

### Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré doteraz neužívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Lekár určí správnu dávku jedenkrát denne na základe telesnej hmotnosti a veku dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 800 miligramov PREZISTY a 150 miligramov kobicistátu alebo 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne. Lekár vám povie, koľko perorálnej suspenzie PREZISTY a koľko kobicistátu (tableti) alebo ritonaviru (kapsúl, tableti alebo roztoku) musí dieťa užívať.

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je	Jedna dávka kobicistátu je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov (6 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitrov)	Neužívať
30 až 40 kilogramov	675 miligramov (6,8 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitrov)	Neužívať
viac ako 40 kilogramov*	800 miligramov (8 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitrov)	150 miligramov <sup>b</sup>

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

<sup>b</sup> dieťa musí mať 12 rokov alebo viac

PREZISTU musí dieťa užiť každý deň a vždy spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo 100 miligramami ritonaviru a s jedlom. PREZISTA nemôže bez kobicistátu alebo ritonaviru

a jedla správne účinkovať. PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir musí dieťa užiť do 30 minút po jedle alebo malom občerstvení. Na druhu jedla nezáleží.

Lekár vášho dieťaťa určí, či má vaše dieťa užívať PREZISTU s kobicistátom alebo ritonavirom.

### **Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

Lekár určí správnu dávku na základe telesnej hmotnosti a veku dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Lekár rozhodne, či je pre dieťa vhodné dávkovanie jedenkrát alebo dvakrát denne. Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 600 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov PREZISTY a 150 miligramov kobicistátu alebo 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár vám povie, koľko perorálnej suspenzie PREZISTY a koľko kobicistátu (tablet) alebo ritonaviru (kapsúl, tablet alebo roztoku) musí dieťa užívať.

Dávkovanie dvakrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	380 miligramov (3,8 mililitra)	50 miligramov (0,6 mililitera)
30 až 40 kilogramov	460 miligramov (4,6 mililitra)	60 miligramov (0,8 mililitera)
viac ako 40 kilogramov	600 miligramov (6 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitra)

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

Dávkovanie jedenkrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je	Jedna dávka kobicistátu je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov (6 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitrov)	Neužívať
30 až 40 kilogramov	675 miligramov (6,8 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitrov)	Neužívať
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov (8 mililitrov)	100 miligramov (1,2 mililitrov)	150 miligramov <sup>b</sup>

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

<sup>b</sup> dieťa musí mať 12 rokov alebo viac

### **Pokyny pre deti**

- Dieťa musí vždy užívať PREZISTU spolu s kobicistátom alebo ritonavirom. PREZISTA nemôže bez kobicistátu alebo ritonaviru správne účinkovať.
- Dieťa musí užiť správne dávky PREZISTY a ritonaviru dvakrát denne alebo jedenkrát denne alebo dávky PREZISTY a kobicistátu jedenkrát denne. Ak bola predpísaná PREZISTA dvakrát denne, dieťa musí užiť jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Lekár vášho dieťaťa určí dávkovací režim vhodný pre vaše dieťa.
- Dieťa musí užiť PREZISTU spolu s jedlom. PREZISTA nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Zvyčajná dávka PREZISTY je 800 miligramov jedenkrát denne.

PREZISTU musíte užiť každý deň a vždy spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru a s jedlom. PREZISTA bez kobicistátu alebo ritonaviru a jedla nemôže správne účinkovať. PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir musíte užiť do 30 minút po jedle alebo malom občerstvení. Na druhu jedla nezáleží. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Dávka je buď:

- 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.  
ALEBO



- 800 miligramov PREZISTY spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás správna.

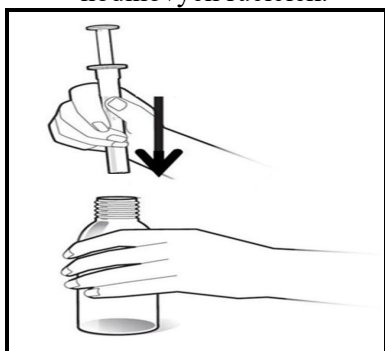
### ***Pokyny pre dospelých***

- PREZISTU vždy užívajte spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom. PREZISTA nemôže bez kobicistátu alebo ritonaviru správne účinkovať.
- PREZISTU užívajte spolu s jedlom. PREZISTA nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.

### **Návod na použitie**

Na presné odmeranie svojej dávky použite dávkovaciu pipetu, ktorá je priložená v balení:

1. Pred každým použitím fľašu riadne potraste.
2. Otvorte fľašu PREZISTY perorálna suspenzia stlačením uzáveru nadol a otočením proti smeru hodinových ručičiek.
3. Priloženú perorálnu dávkovaciu pipetu vsuňte do fľaše.



4. Piest ťahajte nahor, kým sa pipeta nenaplní po rysku, ktorá zodpovedá dávke predpísanej vašim lekárom.
5. Užite dávku PREZISTY. Vložte si koniec perorálnej dávkovacej pipety do úst. Tlačte piest pipety smerom k ústam, a potom prehltajte.
6. Po použití zatvorte fľašu s uzáverom a PREZISTU perorálnu suspenziu uchovávajte tak, ako je opísané nižšie v 5. časti.
7. Po každom použití vytiahnite piest z pipety, obe časti opláchnite vodou a nechajte ich voľne vyschnúť.
8. Po vyschnutí perorálnu dávkovaciu pipetu zložte spolu a uchovávajte ju s fľašou PREZISTY.

Nepoužívajte dávkovaciu pipetu na iné lieky.

### **Ak užijete viac PREZISTY, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užiť PREZISTU**

Ak užívate PREZISTU dvakrát denne a ak to zistíte **v priebehu 6 hodín**, okamžite užite perorálnu suspenziu. Vždy ju užite spolu s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 6 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak užívate PREZISTU jedenkrát denne a ak to zistíte **v priebehu 12 hodín**, okamžite užite perorálnu suspenziu. Vždy ju užite spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 12 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak vraciate po užití PREZISTY a kobicistátu alebo ritonaviru**

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY a kobicistátu alebo ritonaviru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku PREZISTY a kobicistátu alebo ritonaviru až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

**Ak si nie ste istý**, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

**PREZISTU neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. PREZISTU neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich nežiaducich účinkov**

Bolí hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu PREZISTOU, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojim lekárom o známkach a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa PREZISTA užíva spolu s raltegravírom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba PREZISTOU ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky boli cukrovka (časté) a zápal pankreasu (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vracanie, nevoľnosť, bolesť alebo zväčšenie brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalosť, znecitlivenie, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh, strata sily, ťažkosti so zaspávaním

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerné močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechtov
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza

- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch.
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalivosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca]
- infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmena nálady, nepokoj
- odpadávanie, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- boľavé ústa, vracanie krvi, zápal pier, suché pery, povlak na jazyku
- výtok z nosa
- rany na koži, suchá koža
- stuhnutosť svalov alebo kĺbov, bolesti kĺbov so zápalom alebo bez zápalu
- zmeny počtu krvných buniek alebo ich funkcie. Prejaví sa to v krvných testoch. Váš lekár vám to vysvetlí. Napríklad: zvýšenie množstva niektorých bielych krviniek.
- kryštály darunaviru v obličkách spôsobujúce ochorenie obličiek.

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky proti infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako PREZISTA. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať PREZISTU

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajú v chladničke alebo mrazničke. Nevystavuje nadmernej teplote.

Uchovávajú v pôvodnom obale.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Požiadajte lekárnika o informáciu o spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo PREZISTA obsahuje

- Liečivo je darunavir. Jeden mililiter obsahuje 100 miligramov darunaviru (vo forme etanolátu).

- Ďalšie zložky sú hyprolóza, mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karmelózy, monohydrát kyseliny citrónovej, sukralóza, jahodová krémová aróma, ochucovacia aróma, nátriummetylparabenát (E219), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), čistená voda.

#### **Ako vyzerá PREZISTA a obsah balenia**

Biela až sivobiela nepriehľadná perorálna suspenzia naplnená v 200 ml fľaši z jantárovožltého skla s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a s 6 ml perorálnou dávkovacou pipetou z polyetylénu nízkej hustoty (LDPE) s odstupňovaním po 0,2 ml. Hrdlo fľaše je vyplnené vložkou z polyetylénu nízkej hustoty (LDPE), ktorá je prispôbená pipete. Nepoužívajte perorálnu dávkovaciu pipetu na iné lieky.

PREZISTA je tiež dostupná ako 75 miligramové, 150 miligramové, 400 miligramové, 600 miligramové a 800 miligramové filmom obalené tablety.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko

#### **Výrobca**

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

#### **Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### PREZISTA 75 mg filmom obalené tablety darunavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU
3. Ako užívať PREZISTU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PREZISTU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa

##### Čo je PREZISTA?

PREZISTA obsahuje liečivo darunavir. PREZISTA je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV). Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory proteáz. Účinok PREZISTY spočíva v znížení množstva HIV vo vašom organizme. Vďaka tomu sa zlepšuje funkcia vášho imunitného systému a zníži sa riziko vzniku ochorení, ktoré súvisia s infekciou HIV.

##### Na čo sa používa?

PREZISTA sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV, ktorí už užívali iné antiretrovírusové lieky.

PREZISTA sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU

##### Neužívajte PREZISTU

- ak ste **alergický** na darunavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na ritonavir.
- keď máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate, vrátane liekov užívaných cez ústa, inhalačne, podávaných v injekcii alebo aplikovaných na kožu.

##### PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára, či môžete v liečbe prejsť na užívanie iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálny</i> (užívaný ústami) <i>midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami a/alebo pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Lurazidón</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapín</i> alebo <i>sertindol</i>	liečba psychiatrických porúch
<i>Námel'ové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenózných bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte PREZISTU spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať PREZISTU.

PREZISTA nevylieči infekciu HIV.

U pacientov užívajúcich PREZISTU sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom styku so svojím lekárom.

U ľudí užívajúcich PREZISTU sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrožujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich PREZISTU a raltegravir (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky zvlášť.

### Povedzte svojmu lekárovi o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS vašej liečby

Presvedčite sa, že ste si prečítali nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať PREZISTU, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. PREZISTA môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportúnnou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť príznaky a známky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto

príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmych príznakov.

- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. PREZISTA môže zvyšovať riziko krvácania.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o.i. dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Starší ľudia

PREZISTA bola použitá iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojim lekárom, či môžete PREZISTU používať.

### Deti

PREZISTA nie je určená na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kilogramov.

### Iné lieky a PREZISTA

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s PREZISTOU. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“.

Vo väčšine prípadov sa PREZISTA môže kombinovať s liekmi proti HIV, ktoré patria do inej kategórie [napr. NRTI (nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy), NNRTI (nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy), antagonisti CCR5 a FI (inhibitory fúzie)]. PREZISTA s ritonavírom sa neskúšala so všetkými PI (inhibítormi proteázy) a s inými HIV PI sa nesmie užívať. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom novej kombinácie liekov.

Účinky PREZISTY sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

PREZISTA môže ovplyvniť účinky iných liekov a lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.



- *Apixaban, dabigatran etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidogrel* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť.
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substitučnú hormonálnu liečbu. PREZISTA môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinyloestradiol/drospirenón*. PREZISTA môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *Atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre vás.
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Cyklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čriev, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových ochorení. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú cez ústa, inhalačne, podávajú v injekcii alebo sa aplikujú na kožu. Ak nemôžu byť použité alternatívy, ich použitie sa má uskutočniť iba po lekárskom posúdení a pod starostlivým dohľadom lekára nad vedľajšími účinkami kortikosteroidov.
- *Buprenorfin/naloxón* (lieky na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (na liečbu rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatitídou C)
- *Fentanyl, oxykodón, tramadol* (na liečbu bolesti)
- *Fesoterodín, solifenacín* (na liečbu urologických ťažkostí).

Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi a môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo PREZISTY alebo vedľajšie účinky. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Dabigatran etexilát, edoxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti)
- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu plesňových infekcií). Vorikonazol sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)
- *Perfenazín, risperidón, tiolidazín* (na liečbu psychiatrických stavov).

Tento zoznam liekov **nie** je kompletný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

## PREZISTA a jedlo a nápoje

Pozri časť 3 „Ako užívať PREZISTU“.

### Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s ritonavírom, pokiaľ im to lekár výslovne nenariadi. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s kobicistátom.

Vzhľadom na možnosť výskytu vedľajších účinkov u dojčených detí ženy nemajú dojčiť, ak užívajú PREZISTU.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže preniesť na dieťa materským mliekom. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, poraďte sa o tom čo najskôr so svojim lekárom.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití PREZISTY závraty.

### PREZISTA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať PREZISTU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Po začatí liečby sa bez predchádzajúcich pokynov lekára nesmie meniť dávka ani lieková forma a rovnako sa liečba nesmie prerušiť.

### Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré doteraz neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Lekár určí správnu dávku jedenkrát denne na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 800 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár vám oznámi, koľko tabliet PREZISTY a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať.

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

### Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Lekár určí správnu dávku na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Lekár rozhodne, či je pre dieťa vhodné dávkovanie jedenkrát alebo dvakrát denne. Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 600 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár vám oznámi, koľko tabliet PREZISTY a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať. Dostupné sú aj tablety iných síl; pre dosiahnutie vhodného dávkovania vám lekár môže predpísať niektorú kombináciu tabliet.

PREZISTA je dostupná aj vo forme perorálnej suspenzie. Váš lekár určí, či je pre vaše dieťa vhodná PREZISTA tablety alebo perorálna suspenzia.

#### Dávkovanie dvakrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka je
15 až 30 kilogramov	375 miligramov PREZISTY + 50 miligramov ritonaviru dvakrát denne
30 až 40 kilogramov	450 miligramov PREZISTY + 60 miligramov ritonaviru dvakrát denne
viac ako 40 kilogramov*	600 miligramov PREZISTY + 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne

\* U detí vo veku 12 alebo viac rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov lekár vášho dieťaťa určí, či sa môže užívať PREZISTA 800 miligramov jedenkrát denne. Toto nemožno dosiahnuť pomocou týchto 75 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily PREZISTY.

#### Dávkovanie jedenkrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

#### **Pokyny pre deti**

- Dieťa musí vždy užívať PREZISTU spolu s ritonavírom. PREZISTA nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Dieťa musí užiť správne dávky PREZISTY a ritonaviru dvakrát denne alebo jedenkrát denne. Ak bola predpísaná PREZISTA dvakrát denne, dieťa musí užiť jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Lekár vášho dieťaťa určí dávkovací režim vhodný pre vaše dieťa.
- Dieťa musí užiť PREZISTU spolu s jedlom. PREZISTA nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Dieťa musí tablety prehltnúť a zapiť ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.

#### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Budete potrebovať inú dávku PREZISTY, ktorú nemožno dosiahnuť pomocou týchto 75 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily PREZISTY.

#### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Dávka je buď:

- 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.  
ALEBO
- 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) spolu so 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne. PREZISTA 400 miligramové a 800 miligramové tablety sa majú použiť iba na zostavenie dávkovacieho režimu 800 miligramov jedenkrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás správna.

#### **Pokyny pre dospelých**

- PREZISTU vždy užívajte spolu s ritonavírom. PREZISTA nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Ráno užite 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Večer užite 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- PREZISTU užívajte spolu s jedlom. PREZISTA nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Tablety prehltnite a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- PREZISTA 75 miligramové a 150 miligramové tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia boli vyvinuté na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch ich môžu užívať aj dospelí.

## Odstránenie bezpečnostného uzáveru z fľaše



Plastová fľaša má bezpečnostný uzáver a musí sa otvárať nasledovne:

- Uzáver stlačte nadol a otáčajte ním proti smeru hodinových ručičiek.
- Odtočený uzáver snímte z fľaše.

### **Ak užijete viac PREZISTY, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užiť PREZISTU**

Ak to zistíte **v priebehu 6 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 6 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak vraciate po užití PREZISTY a ritonavíru**

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY a ritonavíru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku PREZISTY a ritonavíru až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

**Ak si nie ste istý**, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

### **PREZISTU neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. PREZISTU neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich nežiaducich účinkov**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôť, ako začnete liečbu PREZISTOU, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojim lekárom o známkach a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa PREZISTA užíva spolu s raltegravírom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Preto je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba PREZISTOU ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky boli cukrovka (časté) a zápal pankreasu (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vracanie, nevoľnosť, bolesť alebo zväčšenie brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalivosť, znecitlivenie, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh, strata sily, ťažkosti so zaspávaním

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerné močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechtov
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza
- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch.
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalivosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca]
- infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmena nálady, nepokoj
- odpadávanie, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- boľavé ústa, vracanie krvi, zápal pier, suché pery, povlak na jazyku
- výtok z nosa
- rany na koži, suchá koža
- stuhnutosť svalov alebo kĺbov, bolesti kĺbov so zápalom alebo bez zápalu
- zmeny počtu krvných buniek alebo ich funkcie. Prejaví sa to v krvných testoch. Váš lekár vám to vysvetlí. Napríklad: zvýšenie množstva niektorých bielych krviniek.
- kryštály darunaviru v obličkách spôsobujúce ochorenie obličiek.

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky proti infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako PREZISTA. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať PREZISTU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

PREZISTA nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Požiadajte lekárniko o informáciu o spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo PREZISTA obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 75 miligramov darunaviru (vo forme etanolátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, krospovidón a stearan horečnatý. Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec.

### Ako vyzerá PREZISTA a obsah balenia

Filmom obalené, biele, tablety vo forme kapsúl s nápisom TMC na jednej strane a 75 na druhej strane. 480 tabliet v plastovej fľaši.

PREZISTA je tiež dostupná ako 150 miligramové, 400 miligramové, 600 miligramové a 800 miligramové filmom obalené tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON &amp; 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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## Písomná informácia pre používateľa

### PREZISTA 150 mg filmom obalené tablety darunavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU
3. Ako užívať PREZISTU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PREZISTU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa

##### Čo je PREZISTA?

PREZISTA obsahuje liečivo darunavir. PREZISTA je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV). Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory proteáz. Účinok PREZISTY spočíva v znížení množstva HIV vo vašom organizme. Vďaka tomu sa zlepšuje funkcia vášho imunitného systému a zníži sa riziko vzniku ochorení, ktoré súvisia s infekciou HIV.

##### Na čo sa používa?

PREZISTA sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV, ktorí už užívali iné antiretrovírusové lieky.

PREZISTA sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU

##### Neužívajte PREZISTU

- ak ste **alergický** na darunavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na ritonavir.
- keď máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate, vrátane liekov užívaných cez ústa, inhalačne, podávaných v injekcii alebo aplikovaných na kožu.

##### PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára, či môžete v liečbe prejsť na užívanie iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálny</i> (užívaný ústami) <i>midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami a/alebo pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Lurazidón</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapín</i> alebo <i>sertindol</i>	liečba psychiatrických porúch
<i>Námel'ové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenózných bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte PREZISTU spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať PREZISTU.

PREZISTA nevylieči infekciu HIV.

U pacientov užívajúcich PREZISTU sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom styku so svojím lekárom.

U ľudí užívajúcich PREZISTU sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich PREZISTU a raltegravir (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky zvlášť.

### Povedzte svojmu lekárovi o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS vašej liečby

Presvedčite sa, že ste si prečítali nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať PREZISTU, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. PREZISTA môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportunistickou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť príznaky a známky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto

- príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmych príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
  - Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. PREZISTA môže zvyšovať riziko krvácania.
  - Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
  - Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o.i. dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Starší ľudia

PREZISTA bola použitá iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojim lekárom, či môžete PREZISTU používať.

### Deti

PREZISTA nie je určená na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kilogramov.

### Iné lieky a PREZISTA

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s PREZISTOU. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“.

Vo väčšine prípadov sa PREZISTA môže kombinovať s liekmi proti HIV, ktoré patria do inej kategórie [napr. NRTI (nukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy), NNRTI (nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy), antagonisti CCR5 a FI (inhibitory fúzie)]. PREZISTA s ritonavírom sa neskúšala so všetkými PI (inhibítormi proteázy) a s inými HIV PI sa nesmie užívať. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom novej kombinácie liekov.

Účinky PREZISTY sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

PREZISTA môže ovplyvniť účinky iných liekov a lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.

- *Apixaban, dabigatran etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidogrel* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť.
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substitučnú hormonálnu liečbu. PREZISTA môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinyloestradiol/drospirenón*. PREZISTA môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *Atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre vás.
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Cyklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čriev, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových ochorení. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú cez ústa, inhalačne, podávajú v injekcii alebo sa aplikujú na kožu. Ak nemôžu byť použité alternatívy, ich použitie sa má uskutočniť iba po lekárskom posúdení a pod starostlivým dohľadom lekára nad vedľajšími účinkami kortikosteroidov.
- *Buprenorfin/naloxón* (lieky na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (na liečbu rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatitídou C)
- *Fentanyl, oxykodón, tramadol* (na liečbu bolesti)
- *Fesoterodín, solifenacín* (na liečbu urologických ťažkostí).

Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi a môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo PREZISTY alebo vedľajšie účinky. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Dabigatran etexilát, edoxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti)
- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu plesňových infekcií). Vorikonazol sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)
- *Perfenazín, risperidón, tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov).

Tento zoznam liekov **nie** je kompletný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

## PREZISTA a jedlo a nápoje

Pozri časť 3 „Ako užívať PREZISTU“.

### Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s ritonavírom, pokiaľ im to lekár výslovne nenariadi. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s kobicistátom.

Vzhľadom na možnosť výskytu vedľajších účinkov u dojčených detí ženy nemajú dojčiť, ak užívajú PREZISTU.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže preniesť na dieťa materským mliekom. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, poraďte sa o tom čo najskôr so svojim lekárom.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití PREZISTY závraty.

### PREZISTA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať PREZISTU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Po začatí liečby sa bez predchádzajúcich pokynov lekára nesmie meniť dávka ani lieková forma a rovnako sa liečba nesmie prerušiť.

### Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré doteraz neužívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Lekár určí správnu dávku jedenkrát denne na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 800 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár vám oznámi, koľko tabliet PREZISTY a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať.

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

### Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)

Lekár určí správnu dávku na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Lekár rozhodne, či je pre dieťa vhodné dávkovanie jedenkrát alebo dvakrát denne. Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 600 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár vám oznámi, koľko tabliet PREZISTY a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať. Dostupné sú aj tablety iných síl; pre dosiahnutie vhodného dávkovania vám lekár môže predpísať niektorú kombináciu tabliet.

PREZISTA je dostupná aj vo forme perorálnej suspenzie. Váš lekár určí, či je pre vaše dieťa vhodná PREZISTA tablety alebo perorálna suspenzia.

#### Dávkovanie dvakrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka je
15 až 30 kilogramov	375 miligramov PREZISTY + 50 miligramov ritonaviru dvakrát denne
30 až 40 kilogramov	450 miligramov PREZISTY + 60 miligramov ritonaviru dvakrát denne
viac ako 40 kilogramov*	600 miligramov PREZISTY + 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne

\* U detí vo veku 12 alebo viac rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov lekár vášho dieťaťa určí, či sa môže užívať PREZISTA 800 miligramov jedenkrát denne. Toto nemožno dosiahnuť pomocou týchto 150 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily PREZISTY.

#### Dávkovanie jedenkrát denne

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

#### **Pokyny pre deti**

- Dieťa musí vždy užívať PREZISTU spolu s ritonavírom. PREZISTA nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Dieťa musí užiť správne dávky PREZISTY a ritonaviru dvakrát denne alebo jedenkrát denne. Ak bola predpísaná PREZISTA dvakrát denne, dieťa musí užiť jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Lekár vášho dieťaťa určí dávkovací režim vhodný pre vaše dieťa.
- Dieťa musí užiť PREZISTU spolu s jedlom. PREZISTA nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Dieťa musí tablety prehltnúť a zapíť ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.

#### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Budete potrebovať inú dávku PREZISTY, ktorú nemožno dosiahnuť pomocou týchto 150 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily PREZISTY.

#### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Dávka je buď:

- 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.  
ALEBO
- 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) spolu so 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne. PREZISTA 400 miligramové a 800 miligramové tablety sa majú použiť iba na zostavenie dávkovacieho režimu 800 miligramov jedenkrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás správna.

#### **Pokyny pre dospelých**

- PREZISTU vždy užívajte spolu s ritonavírom. PREZISTA nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Ráno užite 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Večer užite 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- PREZISTU užívajte spolu s jedlom. PREZISTA nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Tablety prehltnite a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- PREZISTA 75 miligramové a 150 miligramové tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia boli vyvinuté na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch ich môžu užívať aj dospelí.

## Odstránenie bezpečnostného uzáveru z fľaše



Plastová fľaša má bezpečnostný uzáver a musí sa otvárať nasledovne:

- Uzáver stlačte nadol a otáčajte ním proti smeru hodinových ručičiek.
- Odtočený uzáver snímte z fľaše.

### **Ak užijete viac PREZISTY, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užiť PREZISTU**

Ak to zistíte **v priebehu 6 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 6 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak vraciate po užití PREZISTY a ritonavíru**

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY a ritonavíru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku PREZISTY a ritonavíru až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

**Ak si nie ste istý**, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

### **PREZISTU neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. PREZISTU neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich nežiaducich účinkov**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu PREZISTOU, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojim lekárom o známkach a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa PREZISTA užíva spolu s raltegravirom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Preto je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba PREZISTOU ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky boli cukrovka (časté) a zápal pankreasu (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vracanie, nevoľnosť, bolesť alebo zväčšenie brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalivosť, znecitlivenie, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh, strata sily, ťažkosti so zaspávaním

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerné močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechtov
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza
- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch.
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalivosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca]
- infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmena nálady, nepokoj
- odpadávanie, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- boľavé ústa, vracanie krvi, zápal pier, suché pery, povlak na jazyku
- výtok z nosa
- rany na koži, suchá koža
- stuhnutosť svalov alebo kĺbov, bolesti kĺbov so zápalom alebo bez zápalu
- zmeny počtu krvných buniek alebo ich funkcie. Prejaví sa to v krvných testoch. Váš lekár vám to vysvetlí. Napríklad: zvýšenie množstva niektorých bielych krviniek.
- kryštály darunaviru v obličkách spôsobujúce ochorenie obličiek.

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky proti infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako PREZISTA. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.



## 5. Ako uchovávať PREZISTU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

PREZISTA nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Požiadajte lekárniko o informáciu o spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo PREZISTA obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 150 miligramov darunaviru (vo forme etanolátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, krospovidón a stearan horečnatý. Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec.

### Ako vyzerá PREZISTA a obsah balenia

Filmom obalené, biele, oválne tablety s nápisom TMC na jednej strane a 150 na druhej strane. 240 tabliet v plastovej fľaši.

PREZISTA je tiež dostupná ako 75 miligramové, 400 miligramové, 600 miligramové a 800 miligramové filmom obalené tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko

### Výrobca

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
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 &amp; 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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Písomná informácia pre používateľa

### PREZISTA 400 mg filmom obalené tablety darunavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU
3. Ako užívať PREZISTU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PREZISTU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa

##### Čo je PREZISTA?

PREZISTA obsahuje liečivo darunavir. PREZISTA je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV). Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory proteáz. Účinok PREZISTY spočíva v znížení množstva HIV vo vašom organizme. Vďaka tomu salepší funkcia vášho imunitného systému a zníži sa riziko vzniku ochorení, ktoré súvisia s infekciou HIV.

##### Na čo sa používa?

PREZISTA 400 miligramová tableta sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí (vo veku 3 rokov a starších, s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov) infikovaných HIV a

- ktorí doposiaľ neužívali iné antiretrovírusové lieky.
- u niektorých pacientov, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár).

PREZISTA sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou kobicistátu alebo ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU

##### Neužívajte PREZISTU

- ak ste **alergický** na darunavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na kobicistát alebo na ritonavir.
- keď máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate, vrátane liekov užívaných cez ústa, inhalačne, podávaných v injekcii alebo aplikovaných na kožu.

## PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára, či môžete v liečbe prejsť na užívanie iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálny</i> (užívaný ústami) <i>midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami a/alebo pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Lurazidón</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapín</i> alebo <i>sertindol</i>	liečba psychiatrických porúch
<i>Námelové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenóznych bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obehu
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte PREZISTU spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať PREZISTU.

PREZISTA nevylicí infekciu HIV.

U pacientov užívajúcich PREZISTU sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom styku so svojím lekárom.

U ľudí užívajúcich PREZISTU sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich PREZISTU a raltegravir (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky zvlášť.

### Povedzte svojmu lekárovi o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS vašej liečby

Presvedčite sa, že ste si prečítali nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať PREZISTU, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. PREZISTA môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.

- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportunistickou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť príznaky a známky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmých príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. PREZISTA môže zvyšovať riziko krvácania.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovirovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o.i. dĺžka kombinovanej antiretrovirovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Starší ľudia

PREZISTA bola použitá iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojim lekárom, či môžete PREZISTU používať.

### Deti a dospievajúci

PREZISTA 400 miligramová tableta nie je určená na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kilogramov.

### Iné lieky a PREZISTA

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s PREZISTOU. Tieto lieky sú uvedené v odseku „PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:“.

Vo väčšine prípadov sa PREZISTA môže kombinovať s liekmi proti HIV, ktoré patria do inej kategórie [napr. NRTI (nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), NNRTI (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), antagonisti CCR5 a FI (inhibítory fúzie)]. PREZISTA s kobicistátom alebo s ritonavírom sa neskúšala so všetkými PI (inhibítormi proteázy) a s inými HIV PI sa nesmie užívať. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom novej kombinácie liekov.

Účinky PREZISTY sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

PREZISTA môže ovplyvniť účinky iných liekov a lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.
- *Apixaban, dabigatran etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidogrel* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť.
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substitučnú hormonálnu liečbu. PREZISTA môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinylestradiol/drospirenón*. PREZISTA môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *Atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre vás.
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Cyklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čriev, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových ochorení. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú cez ústa, inhalačne, podávajú v injekcii alebo sa aplikujú na kožu. Ak nemôžu byť použité alternatívy, ich použitie sa má uskutočniť iba po lekárskom posúdení a pod starostlivým dohľadom lekára nad vedľajšími účinkami kortikosteroidov.
- *Buprenorfín/naloxón* (lieky na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (na liečbu rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatítidou C)
- *Fentanyl, oxykodón, tramadol* (na liečbu bolesti)
- *Fesoterodín, solifenacín* (na liečbu urologických ťažkostí).

Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi a môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo PREZISTY alebo vedľajšie účinky. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Dabigatran etexilát, edoxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti)
- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu plesňových infekcií). Vorikonazol sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (lieky na depresiu a úzkosť)
- *Maravírok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)

- *Perfenazín, risperidón, tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov)
- *Metformín* (na liečbu cukrovky typu 2).

Tento zoznam liekov **nie** je kompletný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

### **PREZISTA a jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 „Ako užívať PREZISTU“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s ritonavírom, pokiaľ im to lekár výslovne nenariadi. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s kobicistátom.

Vzhľadom na možnosť výskytu vedľajších účinkov u dojčených detí ženy nemajú dojčiť, ak užívajú PREZISTU.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže preniesť na dieťa materským mliekom. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, poraďte sa o tom čo najskôr so svojím lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití PREZISTY závraty.

**PREZISTA tablety obsahujú žlté farbivo FCF (E110)**, ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

### **PREZISTA obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať PREZISTU**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom.

Po začatí liečby sa bez predchádzajúcich pokynov lekára nesmie meniť dávka ani lieková forma a rovnako sa liečba nesmie prerušiť.

PREZISTA 400 miligramové tablety sa majú použiť iba na zostavenie dávkovacieho režimu 800 miligramov jedenkrát denne.

### **Dávka pre dospelých, ktorí doposiaľ neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Zvyčajná dávka PREZISTY je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) jedenkrát denne.

PREZISTU musíte užiť každý deň a vždy spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru a s jedlom. PREZISTA bez kobicistátu alebo ritonaviru a jedla nemôže správne účinkovať. PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir musíte užiť do 30 minút po jedle alebo malom občerstvení. Na druhu jedla nezáleží.

Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom.

### **Pokyny pre dospelých**

- Užite dve 400 miligramové tablety v rovnakom čase, jedenkrát denne, každý deň.



- PREZISTU vždy užívajte spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru.
- PREZISTU užívajte spolu s jedlom.
- Tablety prehltajte a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Podľa odporúčania svojho lekára užíte spolu s PREZISTOU a kobicistátom alebo s ritonavírom svoje ďalšie lieky proti HIV.
- PREZISTA 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia bola vyvinutá na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch sa môže použiť aj u dospelých.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Dávka je buď:

- 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne.  
ALEBO
- 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás správna.

### **Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov, ktoré predtým neužívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

- Zvyčajná dávka PREZISTY je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 mg PREZISTY) spolu so 100 miligramami ritonaviru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.

### **Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

Dávka je buď:

- 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) spolu so 100 miligramami ritonaviru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.  
ALEBO
- 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás vhodná.

### **Pokyny pre deti vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov**

- Užíte 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) v rovnakom čase, jedenkrát denne, každý deň.
- PREZISTU vždy užívajte spolu so 100 miligramami ritonaviru alebo 150 miligramami kobicistátu.
- PREZISTU užívajte spolu s jedlom.
- Tablety prehltajte a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Podľa odporúčania svojho lekára užíte spolu s PREZISTOU a ritonavírom alebo kobicistátom svoje ďalšie lieky proti HIV.

### **Odstránenie bezpečnostného uzáveru z fľaše**



Plastová fľaša má bezpečnostný uzáver a musí sa otvárať nasledovne:

- Uzáver stlačte nadol a otáčajte ním proti smeru hodinových ručičiek.
- Odtočený uzáver snímte z fľaše.

### **Ak užijete viac PREZISTY, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### **Ak zabudnete užiť PREZISTU**

Ak to zistíte **v priebehu 12 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 12 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak vraciate po užití PREZISTY a kobicistátu alebo ritonavíru**

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY a kobicistátu alebo ritonavíru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku PREZISTY a kobicistátu alebo ritonavíru až do nasledujúcej pravidelne užívanej dávky.

**Ak si nie ste istý**, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

### **PREZISTU neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. PREZISTU neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich nežiaducich účinkov**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu PREZISTOU, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojim lekárom o známkach a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa PREZISTA užíva spolu s raltegravirom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba PREZISTOU ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky boli cukrovka (časté) a zápal pankreasu (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vracanie, nevoľnosť, bolesť alebo zväčšenie brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)

- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalivosť, znecitlivenie, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh, strata sily, ťažkosti so zaspávaním

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerné močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechto
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza
- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch.
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalivosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca]
- infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmena nálady, nepokoj
- odpadávanie, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- boľavé ústa, vracanie krvi, zápal pier, suché pery, povlak na jazyku
- výtok z nosa
- rany na koži, suchá koža
- stuhnutosť svalov alebo kĺbov, bolesti kĺbov so zápalom alebo bez zápalu
- zmeny počtu krvných buniek alebo ich funkcie. Prejaví sa to v krvných testoch. Váš lekár vám to vysvetlí. Napríklad: zvýšenie množstva niektorých bielych krviniek.
- kryštály daronaviru v obličkách spôsobujúce ochorenie obličiek.

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky proti infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako PREZISTA. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať PREZISTU

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

PREZISTA nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Požiadajte lekárniko o informáciu o spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo PREZISTA obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 400 miligramov darunaviru (vo forme etanolátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, krospovidón a stearan horečnatý. Filtrovací obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec, žlté farbivo FCF (E110).

### Ako vyzerá PREZISTA a obsah balenia

Filtrom obalené, svetlooranžové, oválne tablety s nápisom TMC na jednej strane a 400MG na druhej strane. 60 tabliet v plastovej fľaši.

PREZISTA je tiež dostupná ako 75 miligramové, 150 miligramové, 600 miligramové a 800 miligramové filtrom obalené tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Písomná informácia pre používateľa

### PREZISTA 600 mg filmom obalené tablety darunavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU
3. Ako užívať PREZISTU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PREZISTU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa

##### Čo je PREZISTA?

PREZISTA obsahuje liečivo darunavir. PREZISTA je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV). Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory proteáz. Účinok PREZISTY spočíva v znížení množstva HIV vo vašom organizme. Vďaka tomu sa zlepšuje funkcia vášho imunitného systému a zníži sa riziko vzniku ochorení, ktoré súvisia s infekciou HIV.

##### Na čo sa používa?

PREZISTA sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí od 3 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov infikovaných HIV, ktorí už užívali iné antiretrovírusové lieky.

PREZISTA sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU

##### Neužívajte PREZISTU

- ak ste **alergický** na darunavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na ritonavir.
- keď máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate, vrátane liekov užívaných cez ústa, inhalačne, podávaných v injekcii alebo aplikovaných na kožu.

##### PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára, či môžete v liečbe prejsť na užívanie iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálny</i> (užívaný ústami) <i>midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami a/alebo pečňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Lurazidón</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapín</i> alebo <i>sertindol</i>	liečba psychiatrických porúch
<i>Námel'ové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenózných bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte PREZISTU spolu s liekmi, ktoré obsahujú výt'azok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať PREZISTU.

PREZISTA nevylieči infekciu HIV.

U pacientov užívajúcich PREZISTU sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom styku so svojím lekárom.

U ľudí užívajúcich PREZISTU sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrožujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich PREZISTU a raltegravir (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky zvlášť.

### Povedzte svojmu lekárovi o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS vašej liečby

Presvedčíte sa, že ste si prečítali nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať PREZISTU, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. PREZISTA môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportunistickou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť príznaky a známky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto



- príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmych príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
  - Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. PREZISTA môže zvyšovať riziko krvácania.
  - Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
  - Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovírusovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o.i. dĺžka kombinovanej antiretrovírusovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Starší ľudia

PREZISTA bola použitá iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojim lekárom, či môžete PREZISTU používať.

### Deti

PREZISTA nie je určená na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kilogramov.

### Iné lieky a PREZISTA

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s PREZISTOU. Tieto lieky sú uvedené v odseku „**PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:**“.

Vo väčšine prípadov sa PREZISTA môže kombinovať s liekmi proti HIV, ktoré patria do inej kategórie [napr. NRTI (nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), NNRTI (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), antagonisti CCR5 a FI (inhibítory fúzie)]. PREZISTA s ritonavírom sa neskúšala so všetkými PI (inhibítormi proteázy) a s inými HIV PI sa nesmie užívať. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom novej kombinácie liekov.

Účinky PREZISTY sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

PREZISTA môže ovplyvniť účinky iných liekov a lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokaín, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.

- *Apixaban, dabigatran etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidogrel* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť.
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substitučnú hormonálnu liečbu. PREZISTA môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinylestradiol/drospirenón*. PREZISTA môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *Atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre vás.
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Cyklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čriev, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových ochorení. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú cez ústa, inhalačne, podávajú v injekcii alebo sa aplikujú na kožu. Ak nemôžu byť použité alternatívy, ich použitie sa má uskutočniť iba po lekárskom posúdení a pod starostlivým dohľadom lekára nad vedľajšími účinkami kortikosteroidov.
- *Buprenorfin/naloxón* (lieky na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (na liečbu rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatitídou C)
- *Fentanyl, oxykodón, tramadol* (na liečbu bolesti)
- *Fesoterodín, solifenacín* (na liečbu urologických ťažkostí).

Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi a môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo PREZISTY alebo vedľajšie účinky. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Dabigatran etexilát, edoxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti)
- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu plesňových infekcií). Vorikonazol sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)
- *Perfenazín, risperidón, tiolidazín* (na liečbu psychiatrických stavov).

Tento zoznam liekov **nie** je kompletný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

## **PREZISTA a jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 „Ako užívať PREZISTU“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s ritonavírom, pokiaľ im to lekár výslovne nenariadi. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s kobicistátom.

Vzhľadom na možnosť výskytu vedľajších účinkov u dojčených detí ženy nemajú dojčiť, ak užívajú PREZISTU.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže preniesť na dieťa materským mliekom. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, poraďte sa o tom čo najskôr so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití PREZISTY závraty.

**PREZISTA tablety obsahujú žlté farbivo FCF (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.**

### **PREZISTA obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať PREZISTU**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Po začatí liečby sa bez predchádzajúcich pokynov lekára nesmie meniť dávka ani lieková forma a rovnako sa liečba nesmie prerušiť.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Budete potrebovať inú dávku PREZISTY, ktorú nemožno dosiahnuť pomocou týchto 600 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily PREZISTY.

### **Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Dávka je buď:

- 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru dvakrát denne.  
ALEBO
- 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) spolu so 100 miligramami ritonaviru jedenkrát denne. PREZISTA 400 miligramové a 800 miligramové tablety sa majú použiť iba na zostavenie dávkovacieho režimu 800 miligramov jedenkrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás správna.

### ***Pokyny pre dospelých***

- PREZISTU vždy užívajte spolu s ritonavírom. PREZISTA nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Ráno užite jednu 600 miligramovú tabletu PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru.
- Večer užite jednu 600 miligramovú tabletu PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonaviru.

- PREZISTU užívajte spolu s jedlom. PREZISTA nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Tablety prehltajte a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- PREZISTA 75 miligramové a 150 miligramové tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia boli vyvinuté na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch ich môžu užívať aj dospelí.

**Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré doteraz neužívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

Lekár určí správnu dávku jedenkrát denne na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 800 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne.

Lekár vám oznámi, koľko tabliet PREZISTY a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať.

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

**Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov, s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovirové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

Lekár určí správnu dávku na základe telesnej hmotnosti dieťaťa (pozri tabuľku nižšie). Lekár rozhodne, či je pre dieťa vhodné dávkovanie jedenkrát alebo dvakrát denne. Táto dávka nesmie prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých, čo je 600 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne alebo 800 miligramov PREZISTY a 100 miligramov ritonaviru jedenkrát denne. Lekár vám oznámi, koľko tabliet PREZISTY a koľko ritonaviru (kapsúl, tabliet alebo roztoku) musí dieťa užívať. Pre dosiahnutie vhodného dávkovania sú dostupné aj tablety nižších síl.

PREZISTA je dostupná aj vo forme perorálnej suspenzie. Váš lekár určí, či je pre vaše dieťa vhodná PREZISTA tablety alebo perorálna suspenzia.

**Dávkovanie dvakrát denne**

Telesná hmotnosť	Jedna dávka je
15 až 30 kilogramov	375 miligramov PREZISTY + 50 miligramov ritonaviru dvakrát denne
30 až 40 kilogramov	450 miligramov PREZISTY + 60 miligramov ritonaviru dvakrát denne
viac ako 40 kilogramov*	600 miligramov PREZISTY + 100 miligramov ritonaviru dvakrát denne

\* U detí vo veku 12 alebo viac rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kilogramov lekár vášho dieťaťa určí, či sa môže užívať PREZISTA 800 miligramov jedenkrát denne. Toto nemožno dosiahnuť pomocou týchto 600 miligramových tabliet. K dispozícii sú iné sily PREZISTY.

**Dávkovanie jedenkrát denne**

Telesná hmotnosť	Jedna dávka PREZISTY je	Jedna dávka ritonaviru <sup>a</sup> je
15 až 30 kilogramov	600 miligramov	100 miligramov
30 až 40 kilogramov	675 miligramov	100 miligramov
viac ako 40 kilogramov	800 miligramov	100 miligramov

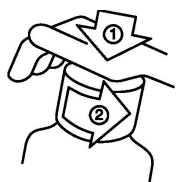
<sup>a</sup> ritonavir perorálny roztok: 80 miligramov na mililiter

**Pokyny pre deti**

- Dieťa musí vždy užívať PREZISTU spolu s ritonavírom. PREZISTA nemôže bez ritonaviru správne účinkovať.
- Dieťa musí užiť správne dávky PREZISTY a ritonaviru dvakrát denne alebo jedenkrát denne. Ak bola predpísaná PREZISTA dvakrát denne, dieťa musí užiť jednu dávku ráno a jednu dávku večer. Lekár vášho dieťaťa určí dávkovací režim vhodný pre vaše dieťa.
- Dieťa musí užiť PREZISTU spolu s jedlom. PREZISTA nemôže bez jedla správne účinkovať. Na druhu jedla nezáleží.
- Dieťa musí tablety prehltnúť a zapiť ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.

- PREZISTA 75 miligramové a 150 miligramové tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia boli vyvinuté na použitie u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kilogramov, ale v niektorých prípadoch ich možno použiť.

### Odstránenie bezpečnostného uzáveru z fľaše



Plastová fľaša má bezpečnostný uzáver a musí sa otvárať nasledovne:

- Uzáver stlačte nadol a otáčajte ním proti smeru hodinových ručičiek.
- Odtočený uzáver snímte z fľaše.

### Ak užijete viac PREZISTY, ako máte

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### Ak zabudnete užiť PREZISTU

Ak to zistíte **v priebehu 6 hodín**, okamžite užite vynechanú dávku. Vždy ich užite spolu s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 6 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### Ak vraciate po užití PREZISTY a ritonavíru

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY a ritonavíru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku PREZISTY a ritonavíru až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

**Ak si nie ste istý**, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

### PREZISTU neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. PREZISTU neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich nežiaducich účinkov

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu PREZISTOU, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojim lekárom o známkach a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa PREZISTA užíva spolu s raltegravírom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom

zriedkavého vážneho stavu. Preto je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba PREZISTOU ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky boli cukrovka (časté) a zápal pankreasu (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vracanie, nevoľnosť, bolesť alebo zväčšenie brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalivosť, znecitlivenie, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh, strata sily, ťažkosti so zaspávaním

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerné močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechtov
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza
- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch.
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalivosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca]
- infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmena nálady, nepokoj
- odpadávanie, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- boľavé ústa, vracanie krvi, zápal pier, suché pery, povlak na jazyku
- výtok z nosa
- rany na koži, suchá koža
- stuhnutosť svalov alebo kĺbov, bolesti kĺbov so zápalom alebo bez zápalu
- zmeny počtu krvných buniek alebo ich funkcie. Prejaví sa to v krvných testoch. Váš lekár vám to vysvetlí. Napríklad: zvýšenie množstva niektorých bielych krviniek.
- kryštály daronaviru v obličkách spôsobujúce ochorenie obličiek.

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky proti infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako PREZISTA. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať PREZISTU**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

PREZISTA nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Požiadajte lekárnika o informáciu o spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo PREZISTA obsahuje**

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 600 miligramov darunaviru (vo forme etanolátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, krospovidón a stearan horečnatý. Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec, žlté farbivo FCF (E110).

#### **Ako vyzerá PREZISTA a obsah balenia**

Filmom obalené, oranžové, oválne tablety s nápisom TMC na jednej strane a 600MG na druhej strane. 60 tabliet v plastovej fľaši.

PREZISTA je tiež dostupná ako 75 miligramové, 150 miligramové, 400 miligramové a 800 miligramové filmom obalené tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko

#### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**  
Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**  
Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. Z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com



**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Písomná informácia pre používateľa

### PREZISTA 800 mg filmom obalené tablety darunavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU
3. Ako užívať PREZISTU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať PREZISTU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je PREZISTA a na čo sa používa

##### Čo je PREZISTA?

PREZISTA obsahuje liečivo darunavir. PREZISTA je antiretrovírusový liek používaný na liečbu infekcie vírusom imunitnej nedostatočnosti u človeka (HIV). Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory proteáz. Účinok PREZISTY spočíva v znížení množstva HIV vo vašom organizme. Vďaka tomu salepší funkcia vášho imunitného systému a zníži sa riziko vzniku ochorení, ktoré súvisia s infekciou HIV.

##### Na čo sa používa?

PREZISTA 800 miligramová tableta sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí (vo veku 3 rokov a starších, s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kilogramov) infikovaných HIV a

- ktorí doposiaľ neužívali iné antiretrovírusové lieky.
- u niektorých pacientov, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár).

PREZISTA sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou kobicistátu alebo ritonaviru a inými liekmi proti HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete PREZISTU

##### Neužívajte PREZISTU

- ak ste **alergický** na darunavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo na kobicistát alebo ritonavir.
- keď máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate, vrátane liekov užívaných cez ústa, inhalačne, podávaných v injekcii alebo aplikovaných na kožu.

## PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára, či môžete v liečbe prejsť na užívanie iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Astemizol</i> alebo <i>terfenadín</i>	liečba alergie
<i>Triazolam</i> a <i>perorálny</i> (užívaný ústami) <i>midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami a/alebo pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Lurazidón</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapín</i> alebo <i>sertindol</i>	liečba psychiatrických porúch
<i>Námelové alkaloidy</i> ako <i>ergotamín</i> , <i>dihydroergotamín</i> , <i>ergometrín</i> a <i>metylergonovín</i>	liečba migrenóznych bolestí hlavy
<i>Amiodarón</i> , <i>bepiridil</i> , <i>dronedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>chinidín</i> , <i>ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. abnormálneho tlkotu srdca
<i>Lovastatín</i> , <i>simvastatín</i> a <i>lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií ako tuberkulóza
Liek s kombináciou <i>lopinavir/ritonavir</i>	tento liek proti HIV patrí do tej istej skupiny ako PREZISTA
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	liečba infekcie hepatitídou C
<i>Alfuzosín</i>	liečba zväčšenej prostaty
<i>Sildenafil</i>	liečba vysokého tlaku krvi v pľúcnom obehu
<i>Tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

Neužívajte PREZISTU spolu s liekmi, ktoré obsahujú výťažok z ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

### Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať PREZISTU.

PREZISTA nevylicí infekciu HIV.

U pacientov užívajúcich PREZISTU sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom styku so svojím lekárom.

U ľudí užívajúcich PREZISTU sa môže vyskytnúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich PREZISTU a raltegravir (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky zvlášť.

### Povedzte svojmu lekárovi o svojom zdravotnom stave PRED a POČAS vašej liečby

Presvedčite sa, že ste si prečítali nasledujúce body. Ak sa vás niektorý z nich týka, oznámte to svojmu lekárovi.

- Povedzte svojmu lekárovi, či ste mali v minulosti **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať PREZISTU, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **diabetes**. PREZISTA môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.

- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a oportunistickou infekciou v minulosti sa môžu čoskoro po zahájení liečby proti HIV objaviť príznaky a známky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmých príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, či máte **hemofiliu**. PREZISTA môže zvyšovať riziko krvácania.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovirovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Rizikový faktor pre rozvoj tejto choroby môže byť o.i. dĺžka kombinovanej antiretrovirovej liečby, užívanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, vážna imunosupresia a obezita. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Starší ľudia

PREZISTA bola použitá iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojim lekárom, či môžete PREZISTU používať.

### Deti a dospievajúci

PREZISTA 800 miligramová tableta nie je určená na použitie u detí mladších ako 3 roky alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kilogramov.

### Iné lieky a PREZISTA

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s PREZISTOU. Tieto lieky sú uvedené v odseku „PREZISTU neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:“.

Vo väčšine prípadov sa PREZISTA môže kombinovať s liekmi proti HIV, ktoré patria do inej kategórie [napr. NRTI (nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), NNRTI (nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy), antagonistí CCR5 a FI (inhibítory fúzie)]. PREZISTA s kobicistátom alebo ritonavírom sa neskúšala so všetkými PI (inhibítormi proteázy) a s inými HIV PI sa nesmie užívať. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom novej kombinácie liekov.

Účinky PREZISTY sa môžu zoslabiť, ak užívate súčasne niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Fenobarbital, fenytoín* (na prevenciu kŕčov)
- *Dexametazón* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (infekcia HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (lieky na liečbu niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- *Sakvinavir* (infekcia HIV).

PREZISTA môže ovplyvniť účinky iných liekov a lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Amlodipín, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipín, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletín, nifedipín, nikardipín, propafenón, timolol, verapamil* (na srdcové ochorenia), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.
- *Apixaban, dabigatran etexilát, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, klopidogrel* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť.
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substitučnú hormonálnu liečbu. PREZISTA môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa ako antikoncepcia, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinylestradiol/drospirenón*. PREZISTA môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *Atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre vás.
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Cyklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budesonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čriev, zápalových ochorení kože, očí, kĺbov a svalov a iných zápalových ochorení. Tieto lieky sa zvyčajne užívajú cez ústa, inhalačne, podávajú v injekcii alebo sa aplikujú na kožu. Ak nemôžu byť použité alternatívy, ich použitie sa má uskutočniť iba po lekárskom posúdení a pod starostlivým dohľadom lekára nad vedľajšími účinkami kortikosteroidov.
- *Buprenorfín/naloxón* (lieky na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (na liečbu rakoviny)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (na liečbu infekcie hepatitídou C)
- *Fentanyl, oxykodón, tramadol* (na liečbu bolesti)
- *Fesoterodín, solifenacín* (na liečbu urologických ťažkostí).

Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia krvi a môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo PREZISTY alebo vedľajšie účinky. Povedzte svojmu lekárovi, či užívate:

- *Dabigatran etexilát, edoxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti)
- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (na liečbu plesňových infekcií). Vorikonazol sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutin* (na bakteriálne infekcie)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (na erektilnú dysfunkciu alebo vysoký tlak krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, desipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (lieky na depresiu a úzkosť)
- *Maravirok* (na liečbu HIV)
- *Metadon* (na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Karbamazepín, klonazepam* (na prevenciu kŕčov alebo na liečbu niektorých typov bolesti nervov)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky)
- *Bosentan* (na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, keď sa používa ako injekcia, zolpidem* (utlmujúce látky)

- *Perfenazín, risperidón, tioridazín* (na liečbu psychiatrických stavov)
- *Metformín* (na liečbu cukrovky typu 2).

Tento zoznam liekov **nie** je kompletný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

### **PREZISTA a jedlo a nápoje**

Pozri časť 3 „Ako užívať PREZISTU“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s ritonavírom, pokiaľ im to lekár výslovne nenariadi. Tehotné ženy nemajú užívať PREZISTU s kobicistátom.

Vzhľadom na možnosť výskytu vedľajších účinkov u dojčených detí ženy nemajú dojčiť, ak užívajú PREZISTU.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže preniesť na dieťa materským mliekom. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, poraďte sa o tom čo najskôr so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití PREZISTY závraty.

### **PREZISTA obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať PREZISTU**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

Po začatí liečby sa bez predchádzajúcich pokynov lekára nesmie meniť dávka ani lieková forma a rovnako sa liečba nesmie prerušiť.

PREZISTA 800 miligramové tablety sú určené iba na použitie jedenkrát denne.

### **Dávka pre dospelých, ktorí doposiaľ neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Zvyčajná dávka PREZISTY je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) jedenkrát denne.

PREZISTU musíte užiť každý deň a vždy spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru a s jedlom. PREZISTA bez kobicistátu alebo ritonaviru a jedla nemôže správne účinkovať. PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir musíte užiť do 30 minút po jedle alebo malom občerstvení. Na druhu jedla nezáleží.

Aj keď sa budete cítiť lepšie, neprestávajte užívať PREZISTU a kobicistát alebo ritonavir bez toho, aby ste sa o tom porozprávali so svojim lekárom.

### **Pokyny pre dospelých**

- Užite jednu 800 miligramovú tabletu v rovnakom čase, jedenkrát denne, každý deň.
- PREZISTU vždy užívajte spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo so 100 miligramami ritonaviru.
- PREZISTU užívajte spolu s jedlom.
- Tabletú prehltnite a zapite ju nápojom, ako je voda alebo mlieko.

- Podľa odporúčania svojho lekára užite spolu s PREZISTOU a kobicistátom alebo ritonavírom svoje ďalšie lieky proti HIV.
- PREZISTA 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia bola vyvinutá na použitie u detí, ale v niektorých prípadoch sa môže použiť aj u dospelých.

**Dávka pre dospelých, ktorí predtým užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom váš lekár)**

Dávka je buď:

- 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) spolu so 150 miligramami kobicistátu alebo 100 miligramami ritonavíru jedenkrát denne  
ALEBO
- 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonavíru dvakrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás správna.

**Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov, ktoré predtým neužívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

- Zvyčajná dávka PREZISTY je 800 miligramov (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 mg PREZISTY) spolu so 100 miligramami ritonavíru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.

**Dávka u detí vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov, ktoré už užívali antiretrovírusové lieky (rozhodne o tom lekár vášho dieťaťa)**

Dávka je buď:

- 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) spolu so 100 miligramami ritonavíru alebo 150 miligramami kobicistátu jedenkrát denne.  
ALEBO
- 600 miligramov PREZISTY spolu so 100 miligramami ritonavíru dvakrát denne.

Prosím, poraďte sa s lekárom, ktorá dávka je pre vás vhodná.

**Pokyny pre deti vo veku 3 a viac rokov s ritonavírom a vo veku 12 a viac rokov s kobicistátom, s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kilogramov**

- Užite 800 miligramov PREZISTY (2 tablety obsahujúce 400 miligramov PREZISTY alebo 1 tableta obsahujúca 800 miligramov PREZISTY) v rovnakom čase, jedenkrát denne, každý deň.
- PREZISTU vždy užívajte spolu so 100 miligramami ritonavíru alebo 150 miligramami kobicistátu.
- PREZISTU užívajte spolu s jedlom.
- Tablety prehltajte a zapite ich nápojom, ako je voda alebo mlieko.
- Podľa odporúčania svojho lekára užite spolu s PREZISTOU a ritonavírom alebo kobicistátom svoje ďalšie lieky proti HIV.

**Odstránenie bezpečnostného uzáveru z fľaše**



Plastová fľaša má bezpečnostný uzáver a musí sa otvárať nasledovne:

- Uzáver stlačte nadol a otáčajte ním proti smeru hodinových ručičiek.
- Odtočený uzáver snímte z fľaše.

**Ak užijete viac PREZISTY, ako máte**

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

#### **Ak zabudnete užiť PREZISTU**

Ak to zistíte **v priebehu 12 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s kobicistátom alebo s ritonavírom a jedlom. Ak to spozorujete **po 12 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak vraciate po užití PREZISTY a kobicistátu alebo ritonavíru**

Ak vraciate **do 4 hodín** po užití lieku, ďalšia dávka PREZISTY a kobicistátu alebo ritonavíru sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak vraciate **po viac ako 4 hodinách** od užitia lieku, nemusíte užiť ďalšiu dávku PREZISTY a kobicistátu alebo ritonavíru až do nasledujúcej pravidelne užívanej dávky.

**Ak si nie ste istý**, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

#### **PREZISTU neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.**

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. PREZISTU neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

#### **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich nežiaducich účinkov**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu PREZISTOU, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojim lekárom o známkach a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa PREZISTA užíva spolu s raltegravírom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Preto je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše symptómy dajú liečiť, alebo či sa má liečba PREZISTOU ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky boli cukrovka (časté) a zápal pankreasu (menej časté).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vracanie, nevoľnosť, bolesť alebo zväčšenie brucha, dyspepsia (porucha trávenia), flatulencia (plynatosť)
- bolesti hlavy, únava, závraty, ospalosť, znecitlivenie, pálenie alebo bolesť rúk alebo nôh, strata sily, ťažkosti so zaspávaním



Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- bolesť na hrudi, zmeny elektrokardiogramu (EKG), rýchly tlkot srdca
- znížená alebo abnormálna citlivosť kože, mravčenie, porucha pozornosti, strata pamäti, problémy s rovnováhou
- sťažené dýchanie, kašeľ, krvácanie z nosa, podráždenie hrdla
- zápal žalúdka alebo úst, pálenie záhy, napínanie na vracanie, sucho v ústach, bolesť brucha, zápcha, grganie
- zlyhanie obličiek, obličkové kamene, ťažkosti s močením, časté alebo nadmerné močenie, niekedy v noci
- žihľavka, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí), ekzém, nadmerné potenie, nočné potenie, vypadávanie vlasov, akné, šupinatá koža, sfarbenie nechtov
- bolesť svalov, svalové kŕče alebo slabosť, bolesti končatín, osteoporóza
- spomalenie funkcie štítnej žľazy. Prejaví sa to v krvných testoch.
- vysoký krvný tlak, návaly horúčavy
- červené alebo suché oči
- horúčka, opuchy dolných končatín kvôli zadržiavaniu tekutín, nevoľnosť, podráždenie, bolesť
- príznaky infekcie, herpes simplex
- erektilná dysfunkcia (poruchy erekcie), zväčšenie prsníkov
- problémy so spánkom, ospalivosť, depresia, úzkosť, neprirodzené sny, pokles sexuálnej túžby.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca]
- infarkt, pomalý tlkot srdca, búšenie srdca
- porucha zraku
- triaška, neprirodzený pocit
- pocit zmätenosti alebo dezorientácie, zmena nálady, nepokoj
- odpadávanie, epileptické záchvaty, zmena alebo strata chuti
- boľavé ústa, vracanie krvi, zápal pier, suché pery, povlak na jazyku
- výtok z nosa
- rany na koži, suchá koža
- stuhnutosť svalov alebo kĺbov, bolesti kĺbov so zápalom alebo bez zápalu
- zmeny počtu krvných buniek alebo ich funkcie. Prejaví sa to v krvných testoch. Váš lekár vám to vysvetlí. Napríklad: zvýšenie množstva niektorých bielych krviniek.
- kryštály daronaviru v obličkách spôsobujúce ochorenie obličiek.

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky proti infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako PREZISTA. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať PREZISTU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

PREZISTA nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Požiadajte lekárniko o informáciu o spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo PREZISTA obsahuje

- Liečivo je darunavir. Každá tableta obsahuje 800 miligramov darunaviru (vo forme etanolátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, krospovidón, stearan horečnatý, hypromelóza. Filmotvorný obal tablety obsahuje čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E171), mastenec, červený oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá PREZISTA a obsah balenia

Filmom obalené, tmavočervené, oválne tablety s nápisom T na jednej strane a 800 na druhej strane. 30 tabliet v plastovej fľaši. PREZISTA 800 miligramové tablety sa dodávajú v balení obsahujúcom jednu fľašu alebo tri fľaše v škatuli.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

PREZISTA je tiež dostupná ako 75 miligramové, 150 miligramové, 400 miligramové a 600 miligramové filmom obalené tablety a 100 miligramov na mililiter perorálna suspenzia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko

### Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>