

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 100 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu metylu parahydroksybenzoesan (E219) 3,43 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Biała lub prawie biała, nieprzezroczysta zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt PREZISTA stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych, oraz dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat i masie ciała co najmniej 15 kg, które stosowały wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytucznych do zastosowania produktu PREZISTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku, oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego rytonawiru.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 800 mg raz na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę z pożywieniem.

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

- Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem.
- U dorosłych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$, można zastosować schemat PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z pożywieniem.

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

- Gdy niedostępna jest ocena genotypu HIV-1, zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

Poniższa tabela przedstawia dawkowanie produktu PREZISTA i rytonawiru u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała. Zalecana dawka produktu PREZISTA z małą dawką rytonawiru nie powinna przekraczać zalecanej dawki dla dorosłych (600/100 mg dwa razy na dobę)

Zalecana dawka produktu PREZISTA i rytonawiru^a dla dzieci i młodzieży, którzy zostali poddani wcześniej terapii	
Masa ciała (kg)	Dawka (dwa razy na dobę)
≥ 15 kg do < 30 kg	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) rytonawir
≥ 30 kg do < 40 kg	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) rytonawir
≥ 40 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) rytonawir

^a rytonawir w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

Produkt PREZISTA zawiesina doustna można także stosować u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA.

Produkt PREZISTA jest także dostępny w postaci tabletek powlekanych 75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg i 600 mg.

Pominięcie dawki

Poniższe wytyczne są oparte na 15-godzinny okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach w dawkowaniu (dawkowanie dwa razy na dobę) lub około 24-godzinnych przerwach w dawkowaniu (dawkowanie raz na dobę).

- Dawkowanie dwa razy na dobę: w przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.
- Dawkowanie raz na dobę: w przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt PREZISTA należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh), jednak należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 3 lat życia lub o masie ciała poniżej 15 kg poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej oraz dzieci i młodzież bez wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Brak wystarczających danych oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u dzieci nie poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA/rytonawir u dzieci poniżej 3 lat lub masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt PREZISTA z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Produkt PREZISTA w postaci zawiesiny podaje się doustnie. Należy energicznie wstrząsnąć butelką przed każdym podaniem. Nie należy używać załączonej pipety do innych produktów leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Stosowanie ryfampicyny razem z produktem PREZISTA, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z produktem PREZISTA (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu PREZISTA jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- leki przeciwartmyczne (amiodaron, beprydyl, chinidyna, lidokaina podawana ogólnie);
- alfuzosynę;
- leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metylergonowina);

- leki prokinetyczne (cyzapryd);
- neuroleptyki (pimozyd, sertindol);
- leki uspokajające i nasenne [triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5)];
- syldenafile (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego);
- inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna i lowastatyna, patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że stosowane leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV i nie udowodniono, że zapobiega ono przenoszeniu zakażenia HIV na inne osoby przez zakażoną krew lub poprzez kontakty seksualne. Należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków ostrożności.

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\,000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) w leczeniu infekcji HIV-1 u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir było przedmiotem oceny jednego badania klinicznego trwającego 48 tygodni.

Nie badano w tej populacji innych skojarzeń z OBR niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem PREZISTA pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące, lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół Stevensa-Johnsona ($<0,1\%$), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka

oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PREZISTA/rtv w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu PREZISTA/rtv raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem PREZISTA/rtv należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem PREZISTA/rtv, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt PREZISTA/rtv, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy

inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy, zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Cukrzyca/hiperglikemia

Informowano o przypadkach świeżo wykrytej cukrzycy, występowaniu hiperglikemii lub nasilenia objawów istniejącej cukrzycy u pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe, w tym leki z grupy inhibitorów proteazy (PI). U niektórych pacjentów hiperglikemia miała ciężki przebieg i niekiedy towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu z tych pacjentów występowały niejasne stany kliniczne, a niektóre z nich wymagały podawania leków stosowanych w rozwijającej się cukrzycy lub hiperglikemii.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązano ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Obecnie nie są znane odległe skutki tych zaburzeń. Wiedza o ich mechanizmie jest niepełna. Istnieje hipoteza wskazująca na związek pomiędzy tłuszczakowatością narządów wewnętrznych a lekami z grupy PI oraz zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia) a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone zagrożenie lipodystrofią wiązano z czynnikami osobniczymi takimi jak podeszły wiek oraz z czynnikami zależnymi od przyjmowanego leku, takimi jak dłuższy czas leczenia przeciwretrowirusowego oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne. Badanie lekarskie powinno obejmować ocenę objawów przedmiotowych zmienionego odkładania się tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykłady takiej reakcji to cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Skojarzenie efawirenu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtv, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (Pgp; patrz punkt 4.5).

Zawiesina doustna PREZISTA zawiera parahydroksybenzesan sodu metylu (E219), który u niektórych osób może powodować wystąpienie reakcji alergicznej. Reakcja może być opóźniona.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Darunawir i rytonawir są inhibitorami izoenzymu CYP3A. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A może spowodować zwiększenie stężeń tych leków w osoczu, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny). Do tych produktów leczniczych zalicza się: amiodaron, beprydyl, chinidynę, lidokainę podawaną ogólnie, astemizol, alfuzosynę, terfenadynę, syldenafil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), midazolam podawany doustnie, triazolam, cyzapryd, pimozyd, sertindol, symwastatynę, lowastatynę i alkaloidy sporyszu (np.: ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru, łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności produktu PREZISTA/rtv, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi

do zmniejszenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir). Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: indynawir, związki azolowe do stosowania ogólnoustrojowego, takie jak ketokonazol i klotrimazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Tabela interakcji

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej (ND – nie badano). Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych, mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125%.

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli[#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

INTERKACJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYM I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWI WIRUSOWI HIV		
NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} $\downarrow$ 16% darunawir AUC $\leftrightarrow$ darunawir C _{min} $\leftrightarrow$ darunawir C _{max} $\leftrightarrow$	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Tenofowir 300 mg jeden raz na dobę	tenofowir AUC $\uparrow$ 22% tenofowir C _{min} $\uparrow$ 37% tenofowir C _{max} $\uparrow$ 24% [#] darunawir AUC $\uparrow$ 21% [#] darunawir C _{min} $\uparrow$ 24% [#] darunawir C _{max} $\uparrow$ 16% ($\uparrow$ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkodzające nerki.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.

NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtf, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce <u>200 mg dwa razy na dobę</u> nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

<i>Inhibitory proteazy (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C_{min} ↑ 125% indynawir C_{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C_{min} ↑ 44% # darunawir C_{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C_{min} ↓ 18% # sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.

<i>Inhibitory proteazy (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru</i> [†]		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡]	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWIARYTMICZNE		
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem skojarzenia darunawiru/rytonawiru. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		

Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru. (indukcja enzymów CYP450)	Produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem PREZISTA/rytonawir.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worikonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worikonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)	Worikonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worikonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C _{min} ↑ 868% ketokonazol C _{max} ↑ 111% # darunawir AUC ↑ 42% # darunawir C _{min} ↑ 73% # darunawir C _{max} ↑ 21% (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobową dawkę ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Itrakonazol	Nie badano. Skojarzone przyjmowanie itrakonazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Jednocześnie stężenie itrakonazolu w osoczu może być zwiększone przez darunawir przyjmowany w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie, dobową dawkę itrakonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Klotrimazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrimazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne, jeśli skojarzone podawanie klotrimazolu jest wymagane.

LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę.	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna	Nie badano. Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A i wykazano, że powoduje znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego. W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby (indukcja enzymów CYP450)	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ^{**} suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetyl- metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10- krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę.
--	--	---

BENZODIAZEPINY		
Midazolam	Nie badano. Midazolam jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA/rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. W oparciu o badania dotyczące innych inhibitorów CYP3A oczekuje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe, jeśli midazolam w postaci doustnej podany zostanie w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzone podanie midazolamu pozajelitowo z produktem PREZISTA/rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. Badania dotyczące skojarzonego podawania pozajelitowo midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują, że możliwe jest 3-4 krotne zwiększenie stężenia midazolamu w osoczu.	Produktu PREZISTA/rytonawiru nie należy stosować w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie midazolamem (patrz rozdział 4.3); natomiast należy zachować szczególną ostrożność przy skojarzonym stosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo. Jeśli produkt PREZISTA/rytonawir jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Felodypina Nikardypina Nifedypina	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Flutikazon Budezonid	W badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i uszkadzają nadnercza; takie działanie może pojawić się również w przypadku zastosowania innych kortykosteroidów, metabolizowanych przez P450 3A, np. budezonid. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.	Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i tych glikokortykosteroidów nie jest zalecane, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładne monitorowanie jego działania miejscowego i ogólnoustrojowego, lub zmianę glikokortykosteroidu na taki, który nie jest substratem dla CYP3A (np.: beklometazon). Co więcej w przypadku zaprzestania stosowania glikokortykosteroidów, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez dłuższy czas.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Telaprewir 750 mg co 8 godzin	telaprewir AUC ↓ 35% telaprewir C _{min} ↓ 32% telaprewir C _{max} ↓ 36% darunawir AUC ₁₂ ↓ 40% darunawir C _{min} ↓ 42% darunawir C _{max} ↓ 40%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z telaprewirem
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C _{min} ↓ 35% boceprewir C _{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C _{min} ↓ 59% darunawir C _{max} ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z boceprewirem
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować produktu PREZISTA stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz rozdział 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie produktu PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [†] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [†] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% [‡] rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% [‡] [‡] na podstawie opublikowanych danych	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie badano. Narażenie na cyklosporyny, takrolimus lub syrolimus zwiększy się podczas jednoczesnego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.

NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z i metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem PREZISTA/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% noretynndron AUC ↓ 14% noretynndron C _{min} ↓ 30% noretynndron C _{max} ↔	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Syldenafilem Tadalafilem Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilem było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilem, jak i 25 mg syldenafilem podawanego w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilem nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilem 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafilem Tadalafilem	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilem lub tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilem lub tadalafilem.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#] darunawir AUC ↔ [#] darunawir C _{min} ↔ [#] darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg jeden raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Jeśli leki z grupy SSRI podaje się w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru, zaleca się dobierane dawki SSRI w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę sertraliny lub paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenia produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
Sertralina 50 mg jeden raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔	

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy PI (np.: (fos)amprenawir, nelfinawir i tyranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań z użyciem darunawiru u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia infekcji HIV jak i możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 1968 osób badanych mających już za sobą doświadczenia związane z tą terapią, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA w dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg podawanymi dwa razy na dobę, u 49,5% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 48,58 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, zespół rekonstrukcji immunologicznej, nudności, gorączka i wysypka. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: biegunka, zapalenie wątroby, zespół rekonstrukcji immunologicznej, gorączka i wysypka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Było to spowodowane nudnościami o łagodnym nasileniu. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zwiększenie liczby eozynofili w krwi, leukopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół rekonstrukcji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	lipodystrofia (w tym: przerost tkanki tłuszczowej, zwyrodnienie tłuszczowe, zanik tkanki tłuszczowej), hipertrójglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	cukrzyca, dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	

często	bezsenna
niezbyt często	depresja, stan splątania, dezorientacja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	omdlenia, drgawki, letarg, parestezje, niedoczulica, utrata smaku, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	zaburzenia widzenia, przekrwienie spojówek, suchość oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, bradykardia zatokowa, częstoskurcz, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wyciek wodnisty z nosa, podrażnienie gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczyniowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie skóry, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach

rzadko	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, bóle stawów, sztywność stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, drgawki, zaburzenia czucia, uczucia gorąca, drażliwość, ból, suchość skóry

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA.

Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR), odpowiednio; a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się u pacjentów zakażonych HIV z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), obejmującą utratę podskórnej tkanki tłuszczowej na obwodzie i na twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej oraz w narządach wewnętrznych, przerostem piersi i nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy szyjno-grzbietowej (tzw. kark bawoli) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się także ze zmianami metabolicznymi w postaci hipertrójglicydemii, hipercholesterolemii, oporności na insulinę, hiperglikemii i nadmiernej ilości mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia

mięśni i rzadko rhabdomyolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z dwóch badań II fazy. W badaniu DELPHI oceniano 80 dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W badaniu ARIEL oceniano 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Należy usunąć niewchłoniętą substancję czynną przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli jest to wskazane. Zasadniczo płukania żołądka nie należy wykonywać po więcej niż 1 godzinie od przedawkowania. Podanie węgla aktywnego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM. Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do > 100 μM .

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Obecnie trwają badania poszukujące czynników, które determinują zmniejszoną wrażliwość na darunawir tych wirusów.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z $FC > 10$ do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są oporne (patrz Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najrzadziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwtretowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/10	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/10	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/10	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/10	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/10	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/10	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/10	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/10	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/10	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) tipranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir. Wśród wirologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Skuteczność produktu PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Dowody skuteczności produktu PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę są oparte o analizy danych z 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy *ARTEMIS* u pacjentów zakażonych HIV-1 porównującego produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 800/100 mg raz na dobę ze skojarzeniem lopinawir/rytonawir 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). Oba ramiona stosowały ustalony podstawowy schemat składający się z fumaranu tenofowiru dizoproksylu 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności z analiz z 48 i 96 tygodni badania *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Tydzień 48 ^a			Tydzień 96 ^b		
Wyniki	PREZISTA/ rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rtv 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)	PREZISTA/ rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rtv 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^c Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+< 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Dane z analizy z tygodnia 48

^b Dane z analizy z tygodnia 96

^c Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^e Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie *non inferiority*) zarówno dla populacji ITT (Intent-To-Treat) oraz OP (On Protocol) w analizie 48 tygodni. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*.

Skuteczność produktu PREZISTA 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Dowody skuteczności leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1* i *2* u pacjentów

poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) versus lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR) składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Tabela poniżej pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy z badania **TITAN**.

TITAN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rtv 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie *non inferiority*) w 48 tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu **TITAN** u 60,4% pacjentów w ramieniu PREZISTA/rtv z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir/rtv [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę, versus PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/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)

Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiramią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiramią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitory proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca zestaw leków PI. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności produktu PREZISTA po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach POWER 1 i POWER 2 łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
Wyniki	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu
HIV RNA < 50 kopii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

^c 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwtretowirusową i korzystny efekt immunologiczny. Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirolologicznych.

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24 tygodniu) na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirtydu (ENF). Według analizy danych z badań POWER i DUET.*

Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24) %, n/N	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
	Wszystkie zakresy	0-2	3	≥ 4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10-40	> 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na produkt PREZISTA/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b parametr krotności zmian (fold change) EC₅₀

Opis badań klinicznych u dzieci i młodzieży

Dowody na skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir u wcześniej leczonych dzieci i młodzieży uzyskano w badaniu fazy II *DELPHI* przeprowadzonym u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 20 kg oraz w badaniu *ARIEL* przeprowadzonym u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała ≥ 15 kg do < 20 kg.

Dzieci i młodzież od 6 do < 18 roku życia

DELPHI jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności produktu PREZISTA podawanej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwtretowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana, jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np.: smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
<i>Wyniki w 48 tygodniu</i>	PREZISTA/rytonawir n=80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	147

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie w terapii z przyczyn wirusologicznych, w tym u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a 7 (8,8%) pacjentów nie zareagowało na leczenie.

Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, *ARIEL*. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg dwa razy na dobę a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg, oceniano w tygodniu 48 odpowiedź wirusologiczną określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
<i>Wyniki w 48 tygodniu</i>	PREZISTA/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg n=5	od 15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania produktu u dzieci z masą ciała poniżej 15 kg ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności.

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu PREZISTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Biodostępność darunawiru była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na

darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. alpha-1-acid glycoprotein, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Rytonawir hamuje CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest o 30% niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki PREZISTA powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydalą się w moczu i w kale odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek $\geq$ i 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetkę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów. W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włóknienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogenne podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch obronny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Podawanie darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca). Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza sodowa
Kwas cytrynowy jednowodny
Sukraloza
Substancja poprawiająca smak i zapach, truskawkowy krem
Substancja poprawiająca smak i zapach, maskująca
Sodu metylu parahydroksybenzoesan (E219)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki ze szkła oranżowego o pojemności 200 ml, zamknięte polipropylenową nakrętką z opaską z LDPE w opakowaniu z dołączoną pipetą dozującą o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml. W szyjce butelki umieszczono wkładkę z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) ułatwiającą użycie pipety dozującej.

Produkt PREZISTA zawiesina doustna jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.
Należy wstrząsnąć energicznie butelką przed każdym podaniem. Nie należy używać załączonej pipety do innych produktów leczniczych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 luty 2007.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 luty 2009 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała tabletka kształtu kapsułki o średnicy 9,2 mm z wytłoczonym oznakowaniem „75” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt PREZISTA stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Produkt PREZISTA 75 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u stosujących wcześniej terapię przeciwretrowirusową dorosłych pacjentów, włączając w to leczonych wcześniej intensywnie lekami przeciwretrowirusowymi;
- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat i masy ciała co najmniej 15 kg, w przypadku stosowania u nich wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytocznych do zastosowania produktu PREZISTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Produkt PREZISTA jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA (należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego PREZISTA zawiesina doustna).

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

- Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem. Tabletki PREZISTA 75 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę. Stosowanie tabletek o mocy 75 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki produktu PREZISTA, jest właściwe tylko w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące, lub trudności z połknięciem tabletek o mocy 300 mg lub 600 mg.
 - U dorosłych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$, można zastosować schemat PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z pożywieniem (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg tabletki).
- * mutacja DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA 400 mg, tabletki.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

Zalecana dawka produktu PREZISTA tabletki i rytonawiru, w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 roku życia), którzy zostali poddani wcześniej terapii	
Masa ciała (kg)	Dawka (dwa razy na dobę)
≥ 15 kg – < 30 kg	375 mg produktu PREZISTA / 50 mg rytonawiru ^a .
≥ 30 kg – < 40 kg	450 mg produktu PREZISTA / 60 mg rytonawiru ^a .
≥ 40 kg	600 mg produktu PREZISTA / 100 mg rytonawiru ^a .

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

Zalecana dawka produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinna przekraczać dawki zalecanej dorosłym pacjentom (600 /100 mg dwa razy na dobę).

W przypadku, gdy istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące w celu otrzymania zalecanej dawki produktu PREZISTA wskazane jest zastosowanie tabletek produktu PREZISTA jedynie w dawce 75 mg i 150 mg, lub zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Pominięcie dawki

W przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na 15-godzinnym okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt PREZISTA należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 3 lat życia lub o masie ciała poniżej 15 kg poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej oraz dzieci i młodzież, bez wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Brak wystarczających danych oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u dzieci niepoddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA/rytonawir u dzieci poniżej 3 lat lub masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt PREZISTA z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Stosowanie ryfampicyny razem z produktem PREZISTA, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z produktem PREZISTA (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu PREZISTA jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- leki przeciwyrtmyczne (amiodaron, beprydyl, chinidyna, lidokaina podawana ogólnie);
- alfuzosynę;
- leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna);

- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metylergonowina);
- leki prokinetyczne (cyzapryd);
- neuroleptyki (pimozyd, sertindol);
- leki uspokajające i nasenne [triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie patrz punkt 4.5)];
- syldenafil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego);
- inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna i lowastatyna, patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że stosowane leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV i nie udowodniono, że zapobiega ono przenoszeniu zakażenia HIV na inne osoby przez zakażoną krew lub poprzez kontakty seksualne. Należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków ostrożności.

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\ 000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4⁺ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) w leczeniu infekcji HIV-1 u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir było przedmiotem oceny jednego badania klinicznego trwającego 48 tygodni.

Nie badano w tej populacji innych skojarzeń z OBR niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem PREZISTA pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące, lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i(lub) zwiększenie aktywności

aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół Stevensa-Johnsona (<0,1%), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PREZISTA/rtv w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu PREZISTA/rtv raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem PREZISTA/rtv należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem PREZISTA/rtv, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt PREZISTA/rtv, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy, zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Cukrzyca/hiperglikemia

Informowano o przypadkach świeżo wykrytej cukrzycy, występowaniu hiperglikemii lub nasilenia objawów istniejącej cukrzycy u pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe, w tym leki z grupy inhibitorów proteazy (PI). U niektórych pacjentów hiperglikemia miała ciężki przebieg i niekiedy towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu z tych pacjentów występowały niejasne stany kliniczne, a niektóre z nich wymagały podawania leków stosowanych w rozwijającej się cukrzycy lub hiperglikemii.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązano ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Obecnie nie są znane odległe skutki tych zaburzeń. Wiedza o ich mechanizmie jest niepełna. Istnieje hipoteza wskazująca na związek pomiędzy tłuszczakowatością narządów wewnętrznych a lekami z grupy PI oraz zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia) a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone zagrożenie lipodystrofią wiązano z czynnikami osobniczymi takimi jak: podeszły wiek oraz z czynnikami zależnymi od przyjmowanego leku, takimi jak: dłuższy czas leczenia przeciwretrowirusowego oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne. Badanie lekarskie powinno obejmować ocenę objawów przedmiotowych zmienionego odkładania się tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego

wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Skojarzenie efawirenu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtv, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 150 mg, 300 mg lub 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (Pgp; patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Darunawir i rytonawir są inhibitorami izoenzymu CYP3A. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A może spowodować zwiększenie stężeń tych leków w osoczu, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny). Do tych produktów leczniczych zalicza się: amiodaron, beprydyl, chinidynę, lidokainę podawaną ogólnie, astemizol, alfuzosynę, terfenadynę, syldenafil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), midazolam podawany doustnie, triazolam, cyzapryd, pimozyd, sertindol, symwastatynę, lowastatynę i alkaloidy sporyszu (np.: ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności produktu PREZISTA/rtv, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi

do zmniejszenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir). Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: indynawir, związki azolowe do stosowania ogólnoustrojowego, takie jak ketokonazol i klotrimazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Tabela interakcji

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej (ND – nie badano). Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125%.

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli [#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych, niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

INTERKACJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYM I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} $\downarrow$ 16% darunawir AUC $\leftrightarrow$ darunawir C _{min} $\leftrightarrow$ darunawir C _{max} $\leftrightarrow$	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Tenofowir 300 mg jeden raz na dobę	tenofowir AUC $\uparrow$ 22% tenofowir C _{min} $\uparrow$ 37% tenofowir C _{max} $\uparrow$ 24% [#] darunawir AUC $\uparrow$ 21% [#] darunawir C _{min} $\uparrow$ 24% [#] darunawir C _{max} $\uparrow$ 16% ($\uparrow$ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.

NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtf, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

<i>Inhibitory proteazy (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C_{min} ↑ 125% indynawir C_{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C_{min} ↑ 44% # darunawir C_{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C_{min} ↓ 18% # sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.

<i>Inhibitory proteazy (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru[†]</i>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡]	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWIARYTMICZNE		
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem skojarzenia darunawiru/rytonawiru. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		

Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru. (indukcja enzymów CYP450)	Produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C_{min} ↑ 54% karbamazepina C_{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 15% darunawir C_{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem PREZISTA/rytonawir.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worikonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worikonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)	Worikonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worikonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C_{min} ↑ 868% ketokonazol C_{max} ↑ 111% # darunawir AUC ↑ 42% # darunawir C_{min} ↑ 73% # darunawir C_{max} ↑ 21% (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobową dawkę ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Itrakonazol	Nie badano. Skojarzone przyjmowanie itraconazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Jednocześnie stężenie itraconazolu w osoczu może być zwiększone przez darunawir przyjmowany w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie, dobową dawkę itraconazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Klotrimazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrimazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne, jeśli skojarzone podawanie klotrimazolu jest wymagane.

LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę.	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna	Nie badano. Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A i wykazano, że powoduje znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwvirusowego. W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby (indukcja enzymów CYP450)	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ^{**} suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetyl- metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę.
--	---	---

BENZODIAZEPINY		
Midazolam	Nie badano. Midazolam jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA/rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. W oparciu o badania dotyczące innych inhibitorów CYP3A oczekuje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe, jeśli midazolam w postaci doustnej podany zostanie w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzone podanie midazolamu pozajelitowo z produktem PREZISTA/rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. Badania dotyczące skojarzonego podawania pozajelitowo midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują, że możliwe jest 3-4 krotne zwiększenie stężenia midazolamu w osoczu.	Produktu PREZISTA/rytonawiru nie należy stosować w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie midazolamem (patrz rozdział 4.3); natomiast należy zachować szczególną ostrożność przy skojarzonym stosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo. Jeśli produkt PREZISTA/rytonawir jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Felodypina Nikardypina Nifedypina	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Flutikazon Budezonid	W badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i uszkadzają nadnercza; takie działanie może pojawić się również w przypadku zastosowania innych kortykosteroidów, metabolizowanych przez P450 3A, np. budezonid. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.	Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i tych glikokortykosteroidów nie jest zalecane, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładne monitorowanie jego działania miejscowego i ogólnoustrojowego, lub zmianę glikokortykosteroidu na taki, który nie jest substratem dla CYP3A (np.: beklometazon). Co więcej w przypadku zaprzestania stosowania glikokortykosteroidów, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez dłuższy czas.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Telaprewir 750 mg co 8 godzin	telaprewir AUC ↓ 35% telaprewir C _{min} ↓ 32% telaprewir C _{max} ↓ 36% darunawir AUC ₁₂ ↓ 40% darunawir C _{min} ↓ 42% darunawir C _{max} ↓ 40%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z telaprewirem
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C _{min} ↓ 35% boceprewir C _{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C _{min} ↓ 59% darunawir C _{max} ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z boceprewirem
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować produktu PREZISTA stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz rozdział 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie produktu PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [†] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [†] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% [‡] rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% [‡] [‡] na podstawie opublikowanych danych	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie badano. Narażenie na cyklosporyny, takrolimus lub syrolimus zwiększy się podczas jednoczesnego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.

NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z i metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem PREZISTA/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% noretyndron AUC ↓ 14% noretyndron C _{min} ↓ 30% noretyndron C _{max} ↔	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Syldenafilem Tadalafilem Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilem było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilem, jak i 25 mg syldenafilem podawanego w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilem nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilem 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafilem Tadalafilem	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilem lub tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilem lub tadalafilem.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#] darunawir AUC ↔ [#] darunawir C _{min} ↔ [#] darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg jeden raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Jeśli leki z grupy SSRI podaje się w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru, zaleca się dobierane dawki SSRI w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę sertraliny lub paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenia produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
Sertralina 50 mg jeden raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔	

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy PI (np.: (fos)amprenawir, nelfinawir i typranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań z użyciem darunawiru u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia infekcji HIV oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu leku na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 1968 osób badanych mających już za sobą doświadczenia związane z tą terapią, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA w dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg podawanymi dwa razy na dobę, u 49,5% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 48,58 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, zespół rekonstrukcji immunologicznej, nudności, gorączka i wysypka. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: biegunka, zapalenie wątroby, zespół rekonstrukcji immunologicznej, gorączka i wysypka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Było to spowodowane nudnościami o łagodnym nasileniu. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zwiększenie liczby eozynofili w krwi, leukopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół rekonstrukcji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	lipodystrofia (w tym: przerost tkanki tłuszczowej, zwyrodnienie tłuszczowe, zanik tkanki tłuszczowej), hipertrójglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	cukrzyca, dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	

często	bezsenna
niezbyt często	depresja, stan splątania, dezorientacja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	omdlenia, drgawki, letarg, parestezje, niedoczulica, utrata smaku, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	zaburzenia widzenia, przekrwienie spojówek, suchość oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, bradykardia zatokowa, częstoskurcz, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wyciek wodnisty z nosa, podrażnienie gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczyniowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie skóry, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach

rzadko	rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnson'a
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, bóle stawów, sztywność stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, drgawki, zaburzenia czucia, uczucia gorąca, drażliwość, ból, suchość skóry

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA.

Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR), odpowiednio; a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się u pacjentów zakażonych HIV z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), obejmującą utratę podskórnej tkanki tłuszczowej na obwodzie i na twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej oraz w narządach wewnętrznych, przerostem piersi i nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy szyjno-grzbietowej (tzw. kark bawoli) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się także ze zmianami metabolicznymi w postaci hipertrójglicydemii, hipercholesterolemii, oporności na insulinę, hiperglikemii i nadmiernej ilości mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia

mięśni i rzadko rhabdomyolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z dwóch badań II fazy. W badaniu DELPHI oceniano 80 dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W badaniu ARIEL oceniano 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Należy usunąć niewchłoniętą substancję czynną przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli jest to wskazane. Zasadniczo płukania żołądka nie należy wykonywać po więcej niż 1 godzinie od przedawkowania. Podanie węgla aktywnego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM. Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do > 100 μM .

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Obecnie trwają badania poszukujące czynników, które determinują zmniejszoną wrażliwość na darunawir tych wirusów.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z $FC > 10$ do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są oporne (patrz Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najrzadziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwtretowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/10	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/10	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/10	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/10	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/10	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/10	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/10	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/10	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/10	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) tipranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir. Wśród wirologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Z wynikami badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

Skuteczność produktu PREZISTA 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Dowody skuteczności leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1 i 2* u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) versus

lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR) składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Tabela poniżej pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy z badania *TITAN*.

TITAN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rtv 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (non inferiority) w odpowiedzi wirologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) w 48 tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *TITAN* u 60,4% pacjentów w ramieniu PREZISTA/rtv z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir/rtv [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę, versus PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/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)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)

Z kładem HIV-1 typu B typu AE typu C inne ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitory proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca zestaw leków PI. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności produktu PREZISTA po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach POWER 1 i POWER 2 łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
Wyniki	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu
HIV RNA < 50 kopii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

^c 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwtretowirusową i korzystny efekt immunologiczny. Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirolologicznych.

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24 tygodniu) na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu* i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirtydu (ENF). Według analizy danych z badań POWER i DUET.

	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24) %, n/N	Wszystkie zakresy	0-2	3	≥ 4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10-40	> 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na produkt PREZISTA/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b parametr krotności zmian (fold change) EC₅₀

Opis badań klinicznych u dzieci i młodzieży

Dowody na skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir u wcześniej leczonych dzieci i młodzieży uzyskano w badaniu fazy II *DELPHI* przeprowadzonym u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 20 kg oraz w badaniu *ARIEL* przeprowadzonym u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała ≥ 15 kg do < 20 kg.

Dzieci i młodzież od 6 do < 18 roku życia

DELPHI jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności produktu PREZISTA podawanej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana, jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np.: smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
Wyniki w 48 tygodniu	PREZISTA/rytonawir n=80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do	147

wartości wyjściowej ^b	
----------------------------------	--

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie w terapii z przyczyn wirusologicznych, w tym u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a 7 (8,8%) pacjentów nie zareagowało na leczenie.

Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, *ARIEL*. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg dwa razy na dobę a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg, oceniano w tygodniu 48 odpowiedź wirusologiczną określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
Wyniki w 48 tygodniu	PREZISTA/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg n=5	od 15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania produktu u dzieci z masą ciała poniżej 15 kg ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności.

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu PREZISTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Biodostępność darunawiru była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. alpha-1-acid glycoprotein, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Rytonawir hamuje CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest o 30% niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki PREZISTA powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w moczu i w kale odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru

porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek $\geq$ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa C wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów. W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włókienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru

w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch obronny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej. Podawanie darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca). Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 480 tabletek.
Jedna butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 luty 2007.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 luty 2009.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała owalna tabletka o średnicy 13,7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „150” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt PREZISTA stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Produkt PREZISTA 150 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u stosujących wcześniej terapię przeciwretrowirusową dorosłych pacjentów, włączając w to leczonych wcześniej intensywnie lekami przeciwretrowirusowymi;
- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat i masie ciała co najmniej 15 kg, w przypadku stosowania u nich wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytocznych do zastosowania produktu PREZISTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Produkt PREZISTA jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA (należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego PREZISTA zawiesina doustna).

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

- Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem. Tabletki PREZISTA 150 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę. Stosowanie tabletek o mocy 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki produktu PREZISTA, jest właściwe tylko w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące, lub trudności z połknięciem tabletek o mocy 300 mg lub 600 mg.
 - U dorosłych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$, można zastosować schemat PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z pożywieniem (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg tabletki).
- * mutacja DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwretrowirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA 400 mg, tabletki.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwretrowirusową.

Zalecana dawka produktu PREZISTA tabletki i rytonawiru, w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 roku życia), którzy zostali poddani wcześniej terapii	
Masa ciała (kg)	Dawka (dwa razy na dobę)
≥ 15 kg – < 30 kg	375 mg produktu PREZISTA / 50 mg rytonawiru ^a .
≥ 30 kg – < 40 kg	450 mg produktu PREZISTA / 60 mg rytonawiru ^a .
≥ 40 kg	600 mg produktu PREZISTA / 100 mg rytonawiru ^a .

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

Zalecana dawka produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinna przekraczać dawki zalecanej dorosłym pacjentom (600 /100 mg dwa razy na dobę).

W przypadku, gdy istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące w celu otrzymania zalecanej dawki produktu PREZISTA wskazane jest zastosowanie tabletek produktu PREZISTA jedynie w dawce 75 mg i 150 mg, lub zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Pominięcie dawki

W przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na 15-godzinnym okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt PREZISTA należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 3 lat życia lub o masie ciała poniżej 15 kg poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej oraz dzieci i młodzież, bez wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Brak wystarczających danych oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u dzieci niepoddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA/rytonawir u dzieci poniżej 3 lat lub masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt PREZISTA z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Stosowanie ryfampicyny razem z produktem PREZISTA, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z produktem PREZISTA (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu PREZISTA jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- leki przeciwartmyczne (amiodaron, beprydyl, chinidyna, lidokaina podawana ogólnie);
- alfuzosynę;
- leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna);

- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metylergonowina);
- leki prokinetyczne (cyzapryd);
- neuroleptyki (pimozyd, sertindol);
- leki uspokajające i nasenne [triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie patrz punkt 4.5)];
- syldenafil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego);
- inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna i lowastatyna, patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że stosowane leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV i nie udowodniono, że zapobiega ono przenoszeniu zakażenia HIV na inne osoby przez zakażoną krew lub poprzez kontakty seksualne. Należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków ostrożności.

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określonego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\,000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) w leczeniu infekcji HIV-1 u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir było przedmiotem oceny jednego badania klinicznego trwającego 48 tygodni.

Nie badano w tej populacji innych skojarzeń z OBR niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem PREZISTA pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i(lub) zwiększenie aktywności

aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół Stevensa-Johnsona (<0,1%), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PREZISTA/rtv w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu PREZISTA/rtv raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem PREZISTA/rtv należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem PREZISTA/rtv, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt PREZISTA/rtv, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy, zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Cukrzyca/hiperglikemia

Informowano o przypadkach świeżo wykrytej cukrzycy, występowaniu hiperglikemii lub nasilenia objawów istniejącej cukrzycy u pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe, w tym leki z grupy inhibitorów proteazy (PI). U niektórych pacjentów hiperglikemia miała ciężki przebieg i niekiedy towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu z tych pacjentów występowały niejasne stany kliniczne, a niektóre z nich wymagały podawania leków stosowanych w rozwijającej się cukrzycy lub hiperglikemii.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązano ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Obecnie nie są znane odległe skutki tych zaburzeń. Wiedza o ich mechanizmie jest niepełna. Istnieje hipoteza wskazująca na związek pomiędzy tłuszczakowatością narządów wewnętrznych a lekami z grupy PI oraz zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia) a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone zagrożenie lipodystrofią wiązano z czynnikami osobniczymi takimi jak: podeszły wiek oraz z czynnikami zależnymi od przyjmowanego leku, takimi jak: dłuższy czas leczenia przeciwretrowirusowego oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne. Badanie lekarskie powinno obejmować ocenę objawów przedmiotowych zmienionego odkładania się tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego

wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Skojarzenie efawirenu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtv, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 300 mg lub 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (Pgp; patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Darunawir i rytonawir są inhibitorami izoenzymu CYP3A. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A może spowodować zwiększenie stężeń tych leków w osoczu, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny). Do tych produktów leczniczych zalicza się: amiodaron, beprydyl, chinidynę, lidokainę podawaną ogólnie, astemizol, alfuzosynę, terfenadynę, syldenafil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), midazolam podawany doustnie, triazolam, cyzapryd, pimozyd, sertindol, symwastatynę, lowastatynę i alkaloidy sporyszu (np.: ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności produktu PREZISTA/rtv, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi

do zmniejszenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir). Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: indynawir, związki azolowe do stosowania ogólnoustrojowego, takie jak ketokonazol i klotrimazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Tabela interakcji

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej (ND – nie badano). Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125%.

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli[#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych, niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

INTERKACJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYM I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} $\downarrow$ 16% darunawir AUC $\leftrightarrow$ darunawir C _{min} $\leftrightarrow$ darunawir C _{max} $\leftrightarrow$	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Tenofowir 300 mg jeden raz na dobę	tenofowir AUC $\uparrow$ 22% tenofowir C _{min} $\uparrow$ 37% tenofowir C _{max} $\uparrow$ 24% [#] darunawir AUC $\uparrow$ 21% [#] darunawir C _{min} $\uparrow$ 24% [#] darunawir C _{max} $\uparrow$ 16% ($\uparrow$ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.

NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtf, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce <u>200 mg dwa razy na dobę</u> nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

<i>Inhibitory proteazy (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C_{min} ↑ 125% indynawir C_{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C_{min} ↑ 44% # darunawir C_{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C_{min} ↓ 18% # sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.

<i>Inhibitory proteazy (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru[†]</i>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡]	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWIARYTMICZNE		
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem skojarzenia darunawiru/rytonawiru. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		

Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru. (indukcja enzymów CYP450)	Produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem PREZISTA/rytonawir.
LEKI PRZECIWGRIZYBICZE		
Worikonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worikonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)	Worikonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worikonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C _{min} ↑ 868% ketokonazol C _{max} ↑ 111% # darunawir AUC ↑ 42% # darunawir C _{min} ↑ 73% # darunawir C _{max} ↑ 21% (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobową dawkę ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Itrakonazol	Nie badano. Skojarzone przyjmowanie itraconazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Jednocześnie stężenie itraconazolu w osoczu może być zwiększone przez darunawir przyjmowany w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie, dobową dawkę itraconazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Klotrimazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrimazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne, jeśli skojarzone podawanie klotrimazolu jest wymagane.

LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę.	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C_{min} ↔ dihydroartemizynina C_{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C_{min} ↑ 126% lumefantryna C_{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 13% darunawir C_{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna	Nie badano. Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A i wykazano, że powoduje znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwvirusowego. W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby (indukcja enzymów CYP450)	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ^{**} suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetyl- metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10- krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę.
--	--	---

BENZODIAZEPINY		
Midazolam	Nie badano. Midazolam jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA/rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. W oparciu o badania dotyczące innych inhibitorów CYP3A oczekuje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe, jeśli midazolam w postaci doustnej podany zostanie w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzone podanie midazolamu pozajelitowo z produktem PREZISTA/rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. Badania dotyczące skojarzonego podawania pozajelitowo midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują, że możliwe jest 3-4 krotne zwiększenie stężenia midazolamu w osoczu.	Produktu PREZISTA/rytonawiru nie należy stosować w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie midazolamem (patrz rozdział 4.3); natomiast należy zachować szczególną ostrożność przy skojarzonym stosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo. Jeśli produkt PREZISTA/rytonawir jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Felodypina Nikardypina Nifedypina	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Flutikazon Budezonid	W badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i uszkadzają nadnercza; takie działanie może pojawić się również w przypadku zastosowania innych kortykosteroidów, metabolizowanych przez P450 3A, np. budezonid. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.	Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i tych glikokortykosteroidów nie jest zalecane, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładne monitorowanie jego działania miejscowego i ogólnoustrojowego, lub zmianę glikokortykosteroidu na taki, który nie jest substratem dla CYP3A (np.: beklometazon). Co więcej w przypadku zaprzestania stosowania glikokortykosteroidów, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez dłuższy czas.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Telaprewir 750 mg co 8 godzin	telaprewir AUC ↓ 35% telaprewir C _{min} ↓ 32% telaprewir C _{max} ↓ 36% darunawir AUC ₁₂ ↓ 40% darunawir C _{min} ↓ 42% darunawir C _{max} ↓ 40%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z telaprewirem
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C _{min} ↓ 35% boceprewir C _{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C _{min} ↓ 59% darunawir C _{max} ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z boceprewirem
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować produktu PREZISTA stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz rozdział 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie produktu PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [†] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [†] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% [‡] rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% [‡] [‡] na podstawie opublikowanych danych	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie badano. Narażenie na cyklosporyny, takrolimus lub syrolimus zwiększy się podczas jednoczesnego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.

NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z i metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem PREZISTA/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Etynyloestradiol Noretyndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% noretyndron AUC ↓ 14% noretyndron C _{min} ↓ 30% noretyndron C _{max} ↔	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Syldenafilem Tadalafilem Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilem było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilem, jak i 25 mg syldenafilem podawanego w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilem nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilem 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafilem Tadalafilem	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilem lub tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilem lub tadalafilem.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#] darunawir AUC ↔ [#] darunawir C _{min} ↔ [#] darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg jeden raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Jeśli leki z grupy SSRI podaje się w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru, zaleca się dobierane dawki SSRI w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę sertraliny lub paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenia produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
Sertralina 50 mg jeden raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔	

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy PI (np.: (fos)amprenawir, nelfinawir i typranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań z użyciem darunawiru u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia infekcji HIV oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu leku na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 1968 osób badanych mających już za sobą doświadczenia związane z tą terapią, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA w dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg podawanymi dwa razy na dobę, u 49,5% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 48,58 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, zespół rekonstrukcji immunologicznej, nudności, gorączka i wysypka. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: biegunka, zapalenie wątroby, zespół rekonstrukcji immunologicznej, gorączka i wysypka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Było to spowodowane nudnościami o łagodnym nasileniu. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zwiększenie liczby eozynofili w krwi, leukopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół rekonstrukcji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	lipodystrofia (w tym: przerost tkanki tłuszczowej, zwyrodnienie tłuszczowe, zanik tkanki tłuszczowej), hipertrójglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	cukrzyca, dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	

często	bezsenna
niezbyt często	depresja, stan splątania, dezorientacja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	omdlenia, drgawki, letarg, parestezje, niedoczulica, utrata smaku, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	zaburzenia widzenia, przekrwienie spojówek, suchość oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, bradykardia zatokowa, częstoskurcz, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wyciek wodnisty z nosa, podrażnienie gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczyniowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie skóry, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach

rzadko	rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnson'a
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, bóle stawów, sztywność stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, drgawki, zaburzenia czucia, uczucia gorąca, drażliwość, ból, suchość skóry

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA.

Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR), odpowiednio; a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się u pacjentów zakażonych HIV z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), obejmującą utratę podskórnej tkanki tłuszczowej na obwodzie i na twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej oraz w narządach wewnętrznych, przerostem piersi i nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy szyjno-grzbietowej (tzw. kark bawoli) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się także ze zmianami metabolicznymi w postaci hipertrójglicydemii, hipercholesterolemii, oporności na insulinę, hiperglikemii i nadmiernej ilości mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia

mięśni i rzadko rabdomiolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z dwóch badań II fazy. W badaniu DELPHI oceniano 80 dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W badaniu ARIEL oceniano 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Należy usunąć niewchłoniętą substancję czynną przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli jest to wskazane. Zasadniczo płukania żołądka nie należy wykonywać po więcej niż 1 godzinie od przedawkowania. Podanie węgla aktywnego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM. Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do > 100 μM .

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Obecnie trwają badania poszukujące czynników, które determinują zmniejszoną wrażliwość na darunawir tych wirusów.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z $FC > 10$ do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są oporne (patrz Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najrzadziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwtretowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/10	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/10	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/10	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/10	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/10	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/10	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/10	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/10	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/10	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) tipranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir. Wśród wirologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Z wynikami badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

Skuteczność produktu PREZISTA 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Dowody skuteczności leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1 i 2* u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) versus

lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR) składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Tabela poniżej pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy z badania *TITAN*.

TITAN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rtv 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (non inferiority) w odpowiedzi wirologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) w 48 tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *TITAN* u 60,4% pacjentów w ramieniu PREZISTA/rtv z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir/rtv [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę, versus PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/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)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1 typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitory proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca zestaw leków PI. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności produktu PREZISTA po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach POWER 1 i POWER 2 łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
Wyniki	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu
HIV RNA < 50 kopii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c

Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c
---	-----	----	---------------------------	-----	----	--------------------------------

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

^c 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwtretowirusową i korzystny efekt immunologiczny. Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirologicznych.

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24 tygodniu) na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirtydu (ENF). Według analizy danych z badań POWER i DUET.*

	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24) %, n/N	Wszystkie zakresy	0-2	3	≥ 4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10-40	> 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na produkt PREZISTA/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b parametr krotności zmian (fold change) EC₅₀

Opis badań klinicznych u dzieci i młodzieży

Dowody na skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir u wcześniej leczonych dzieci i młodzieży uzyskano w badaniu fazy II *DELPHI* przeprowadzonym u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 20 kg oraz w badaniu *ARIEL* przeprowadzonym u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała ≥ 15 kg do < 20 kg.

Dzieci i młodzież od 6 do < 18 roku życia

DELPHI jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności produktu PREZISTA podawanej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwtretowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana, jako spadek ilości

wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np.: smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
<i>Wyniki w 48 tygodniu</i>	PREZISTA/rytonawir n=80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	147

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przegrali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie w terapii z przyczyn wirusologicznych, w tym u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a 7 (8,8%) pacjentów nie zareagowało na leczenie.

Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, *ARIEL*. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg dwa razy na dobę a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg, oceniano w tygodniu 48 odpowiedź wirusologiczną określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
<i>Wyniki w 48 tygodniu</i>	PREZISTA/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg n=5	od 15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania produktu u dzieci z masą ciała poniżej 15 kg ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności.

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu PREZISTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji

dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Biodostępność darunawiru była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. alpha-1-acid glycoprotein, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Rytonawir hamuje CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest o 30% niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki PREZISTA powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w moczu i w kale odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie

74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek $\geq$ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa C wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów. W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji. Obserwowano zmiany

w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włóknienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch obronny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Podawanie darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca). Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego

w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 240 tabletek.
Jedna butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 luty 2007.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 luty 2009.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 300 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 1,375 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Pomarańczowa tabletka owalnego kształtu o średnicy 17,3 mm z wytłoczonym oznakowaniem „300MG” po jednej stronie i „TMC114” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt PREZISTA stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Produkt PREZISTA 300 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u stosujących wcześniej terapię przeciwretrowirusową dorosłych pacjentów, włączając w to leczonych wcześniej intensywnie lekami przeciwretrowirusowymi.
- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat i masie ciała co najmniej 15 kg, w przypadku stosowania u nich wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytocznych do zastosowania produktu PREZISTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi

przeciwwirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego rytonawiru.

Produkt PREZISTA jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego PREZISTA zawiesina doustna).

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwwirusowej

- Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem. Tabletki PREZISTA 300 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę. Stosowanie tabletek o mocy 75 i 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki produktu PREZISTA, jest właściwe tylko w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące, lub trudności z połykaniem tabletek o mocy 300 mg.
- U dorosłych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwwirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$, można zastosować schemat PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z pożywieniem (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg tabletki).

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

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwwirusowej

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwwirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA 400 mg, tabletki.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 15 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwwirusową.

Zalecana dawka produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dla dzieci i młodzieży jest dobierana na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecana dla dorosłego dawka produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) może być stosowana u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg. Informacje dotyczące dawkowania leku u dzieci, których masa ciała jest poniżej 40 kg, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA, zawiesina doustna 100 mg/ml, tabletki 75 mg i 150 mg.

Zalecana dawka produktu PREZISTA tabletki i rytonawiru, w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 roku życia), którzy zostali poddani wcześniej terapii	
Masa ciała (kg)	Dawka (dwa razy na dobę)
≥ 15 kg– < 30 kg	375 mg produktu PREZISTA / 50 mg rytonawiru ^a .
≥ 30 kg– < 40 kg	450 mg produktu PREZISTA / 60 mg rytonawiru ^a .
≥ 40 kg	600 mg produktu PREZISTA / 100 mg rytonawiru ^a .

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

Zalecana dawka produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinna przekraczać dawki zalecanej dorosłym pacjentom (600 /100 mg dwa razy na dobę).

W przypadku, gdy istnieje możliwość wystąpienia nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące w celu otrzymania zalecanej dawki produktu PREZISTA wskazane jest zastosowanie tabletek produktu PREZISTA jedynie w dawce 75 mg i 150 mg, lub zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Pominięcie dawki

W przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki

produktu PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na 15-godzinym okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt PREZISTA powinien być stosowany z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 3 lat życia lub o masie ciała poniżej 15 kg poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej oraz dzieci i młodzież, bez wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Brak wystarczających danych oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u dzieci niepoddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA/rytonawir u dzieci poniżej 3 lat lub masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt PREZISTA z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Stosowanie ryfampicyny razem z produktem PREZISTA, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z produktem PREZISTA (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu PREZISTA jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- leki przeciwartmyczne (amiodaron, beprydyl, chinidyna, lidokaina podawana ogólnie);
- alfuzosynę;
- leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metylergonowina);
- leki prokinetyczne (cyzapryd);
- neuroleptyki (pimozyd, sertindol);
- leki uspokajające i nasenne [triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie patrz punkt 4.5)];
- syldenafil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego);
- inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna i lowastatyna, patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że stosowane leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV i nie udowodniono, że zapobiega ono przenoszeniu zakażenia HIV na inne osoby przez zakażoną krew lub poprzez kontakty seksualne. Należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków ostrożności.

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\ 000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) w leczeniu infekcji HIV-1 u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir było przedmiotem oceny jednego badania klinicznego trwającego 48 tygodni.

Nie badano w tej populacji innych skojarzeń z OBR niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem PREZISTA

pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i(lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół Stevensa-Johnsona (<0,1%), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PREZISTA/rtv w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu PREZISTA/rtv raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem PREZISTA/rtv należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem PREZISTA/rtv, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt PREZISTA/rtv, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani

zmiana dawkowania. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy, zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Cukrzyca/hiperglikemia

Informowano o przypadkach świeżo wykrytej cukrzycy, występowaniu hiperglikemii lub nasilenia objawów istniejącej cukrzycy u pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe, w tym leki z grupy inhibitorów proteazy (PI). U niektórych pacjentów hiperglikemia miała ciężki przebieg i niekiedy towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu z tych pacjentów występowały niejasne stany kliniczne, a niektóre z nich wymagały podawania leków stosowanych w rozwijającej się cukrzycy lub hiperglikemii.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązano ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Obecnie nie są znane odległe skutki tych zaburzeń. Wiedza o ich mechanizmie jest niepełna. Istnieje hipoteza wskazująca na związek pomiędzy tłuszczakowatością narządów wewnętrznych a lekami z grupy PI oraz zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia) a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone zagrożenie lipodystrofią wiązano z czynnikami osobniczymi takimi jak: podeszły wiek oraz z czynnikami zależnymi od przyjmowanego leku, takimi jak: dłuższy czas leczenia przeciwretrowirusowego oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne. Badanie lekarskie powinno obejmować ocenę objawów przedmiotowych zmienionego odkładania się tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć oznaczanie na czczo stężeń lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Skojarzenie efawirenu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtv, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 150 mg lub 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

Tabletki PREZISTA zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (Pgp; patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Darunawir i rytonawir są inhibitorami izoenzymu CYP3A. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A może spowodować zwiększenie stężeń tych leków w osoczu, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny). Do tych produktów leczniczych zalicza się: amiodaron, beprydyl, chinidynę, lidokainę podawaną ogólnie, astemizol, alfuzosynę, terfenadynę, sylденаfil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), midazolam podawany doustnie, triazolam, cyzapryd, pimozyd, sertindol, symwastatynę, lowastatynę i alkaloidy sporyszu (np.: ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności produktu PREZISTA/rtv, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zmniejszenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir). Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: indynawir, związki azolowe do stosowania ogólnoustrojowego, takie jak ketokonazol i klotrimazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Tabela interakcji

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej (ND – nie badano). Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125%.

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli[#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych, niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9% dydanozyna C_{min} ND dydanozyna C_{max} $\downarrow$ 16% darunawir AUC $\leftrightarrow$ darunawir C_{min} $\leftrightarrow$ darunawir C_{max} $\leftrightarrow$	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Tenofowir 300 mg jeden raz na dobę	tenofowir AUC $\uparrow$ 22% tenofowir C_{min} $\uparrow$ 37% tenofowir C_{max} $\uparrow$ 24% [#] darunawir AUC $\uparrow$ 21% [#] darunawir C_{min} $\uparrow$ 24% [#] darunawir C_{max} $\uparrow$ 16% ($\uparrow$ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkadzające nerki.

Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.
NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenz, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenz przy skojarzonym podawaniu produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenz ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenz w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtf, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

<i>Inhibitory proteazy (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C_{min} ↑ 125% indynawir C_{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C_{min} ↑ 44% # darunawir C_{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C_{min} ↓ 18% # sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.

<i>Inhibitory proteazy (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru[†]</i>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡]	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWIARYTMICZNE		
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem skojarzenia darunawiru/rytonawiru. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		

Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru. (indukcja enzymów CYP450)	Produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem PREZISTA/rytonawir.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worikonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worikonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)	Worikonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worikonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C _{min} ↑ 868% ketokonazol C _{max} ↑ 111% # darunawir AUC ↑ 42% # darunawir C _{min} ↑ 73% # darunawir C _{max} ↑ 21% (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobową dawkę ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Itrakonazol	Nie badano. Skojarzone przyjmowanie itraconazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Jednocześnie stężenie itraconazolu w osoczu może być zwiększone przez darunawir przyjmowany w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie, dobową dawkę itraconazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Klotrimazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrimazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne, jeśli skojarzone podawanie klotrimazolu jest wymagane.

LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę.	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna	Nie badano. Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A i wykazano, że powoduje znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwvirusowego. W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby (indukcja enzymów CYP450)	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ^{**} suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetyl- metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę.
--	---	---

BENZODIAZEPINY		
Midazolam	Nie badano. Midazolam jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA/rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. W oparciu o badania dotyczące innych inhibitorów CYP3A oczekuje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe, jeśli midazolam w postaci doustnej podany zostanie w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzone podanie midazolamu pozajelitowo z produktem PREZISTA/rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. Badania dotyczące skojarzonego podawania pozajelitowo midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują, że możliwe jest 3-4 krotne zwiększenie stężenia midazolamu w osoczu.	Produktu PREZISTA/rytonawiru nie należy stosować w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie midazolamem (patrz rozdział 4.3); natomiast należy zachować szczególną ostrożność przy skojarzonym stosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo. Jeśli produkt PREZISTA/rytonawir jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Felodypina Nikardypina Nifedypina	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Flutikazon Budezonid	W badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i uszkadzają nadnercza; takie działanie może pojawić się również w przypadku zastosowania innych kortykosteroidów, metabolizowanych przez P450 3A, np. budezonid. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.	Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i tych glikokortykosteroidów nie jest zalecane, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładne monitorowanie jego działania miejscowego i ogólnoustrojowego, lub zmianę glikokortykosteroidu na taki, który nie jest substratem dla CYP3A (np.: beklometazon). Co więcej w przypadku zaprzestania stosowania glikokortykosteroidów, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez dłuższy czas.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Telaprewir 750 mg co 8 godzin	telaprewir AUC ↓ 35% telaprewir C _{min} ↓ 32% telaprewir C _{max} ↓ 36% darunawir AUC ₁₂ ↓ 40% darunawir C _{min} ↓ 42% darunawir C _{max} ↓ 40%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z telaprewirem
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C _{min} ↓ 35% boceprewir C _{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C _{min} ↓ 59% darunawir C _{max} ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z boceprewirem
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować produktu PREZISTA stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz rozdział 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie produktu PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [†] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [†] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% [‡] rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% [‡] [‡] na podstawie opublikowanych danych	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie badano. Narażenie na cyklosporyny, takrolimus lub syrolimus zwiększy się podczas jednoczesnego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.

NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z i metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem PREZISTA/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opiodami.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% noretynndron AUC ↓ 14% noretynndron C _{min} ↓ 30% noretynndron C _{max} ↔	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Syldenafilem Tadalafilem Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilem było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilem, jak i 25 mg syldenafilem podawanego w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilem nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilem 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafilem Tadalafilem	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilem lub tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilem lub tadalafilem.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#] darunawir AUC ↔ [#] darunawir C _{min} ↔ [#] darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg jeden raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Jeśli leki z grupy SSRI podaje się w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru, zaleca się dobierane dawki SSRI w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę sertraliny lub paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenia produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
Sertralina 50 mg jeden raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔	

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy PI (np.: (fos)amprenawir, nelfinawir i typranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań z użyciem darunawiru u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia infekcji HIV oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu leku na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 1968 osób badanych mających już za sobą doświadczenia związane z tą terapią, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA w dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg podawanymi dwa razy na dobę, u 49,5% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 48,58 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, zespół rekonstrukcji immunologicznej, nudności, gorączka i wysypka. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: biegunka, zapalenie wątroby, zespół rekonstrukcji immunologicznej, gorączka i wysypka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Było to spowodowane nudnościami o łagodnym nasileniu. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zwiększenie liczby eozynofili w krwi, leukopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół rekonstrukcji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	lipodystrofia (w tym: przerost tkanki tłuszczowej, zwyrodnienie tłuszczowe, zanik tkanki tłuszczowej), hipertrójglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	cukrzyca, dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	

często	bezsenność
niezbyt często	depresja, stan splątania, dezorientacja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	omdlenia, drgawki, letarg, parestezje, niedoczulica, utrata smaku, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	zaburzenia widzenia, przekrwienie spojówek, suchość oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, bradykardia zatokowa, częstoskurcz, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wyciek wodnisty z nosa, podrażnienie gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczyniowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie skóry, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach

rzadko	rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnson'a
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, bóle stawów, sztywność stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, drgawki, zaburzenia czucia, uczucia gorąca, drażliwość, ból, suchość skóry

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA.

Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR), odpowiednio; a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się u pacjentów zakażonych HIV z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), obejmującą utratę podskórnej tkanki tłuszczowej na obwodzie i na twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej oraz w narządach wewnętrznych, przerostem piersi i nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy szyjno-grzbietowej (tzw. kark bawoli) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się także ze zmianami metabolicznymi w postaci hipertrójglicydemii, hipercholesterolemii, oporności na insulinę, hiperglikemii i nadmiernej ilości mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia

mięśni i rzadko rabdomiolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z dwóch badań II fazy. W badaniu DELPHI oceniano 80 dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W badaniu ARIEL oceniano 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Należy usunąć niewchłoniętą substancję czynną przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli jest to wskazane. Zasadniczo płukania żołądka nie należy wykonywać po więcej niż 1 godzinie od przedawkowania. Podanie węgla aktywnego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM. Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do > 100 μM .

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Obecnie trwają badania poszukujące czynników, które determinują zmniejszoną wrażliwość na darunawir tych wirusów.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z $FC > 10$ do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są oporne (patrz Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najrzadziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwtretowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/10	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/10	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/10	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/10	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/10	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/10	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/10	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/10	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/10	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) tipranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir. Wśród wirologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Z wynikami badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

Skuteczność produktu PREZISTA 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Dowody skuteczności leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1* i *2* u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) versus

lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR) składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Tabela poniżej pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy z badania *TITAN*.

TITAN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rtv 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (non inferiority) w odpowiedzi wirologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) w 48 tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *TITAN* u 60,4% pacjentów w ramieniu PREZISTA/rtv z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir/rtv [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę, versus PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/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)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1 typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitory proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca zestaw leków PI. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności produktu PREZISTA po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach POWER 1 i POWER 2 łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
Wyniki	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu
HIV RNA < 50 kopii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c

Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c
---	-----	----	---------------------------	-----	----	--------------------------------

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

^c 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwtretowirusową i korzystny efekt immunologiczny. Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirolologicznych.

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24 tygodniu) na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirtydu (ENF). Według analizy danych z badań POWER i DUET.*

Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24) %, n/N	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
	Wszystkie zakresy	0-2	3	≥ 4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10-40	> 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na produkt PREZISTA/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b parametr krotności zmian (fold change) EC₅₀

Opis badań klinicznych u dzieci i młodzieży

Dowody na skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir u wcześniej leczonych dzieci i młodzieży uzyskano w badaniu fazy II *DELPHI* przeprowadzonym u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 20 kg oraz w badaniu *ARIEL* przeprowadzonym u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała ≥ 15 kg do < 20 kg.

Dzieci i młodzież od 6 do < 18 roku życia

DELPHI jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności produktu PREZISTA podawanej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwtretowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana, jako spadek ilości

wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np.: smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
<i>Wyniki w 48 tygodniu</i>	PREZISTA/rytonawir n=80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	147

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przegrali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie w terapii z przyczyn wirusologicznych, w tym u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a 7 (8,8%) pacjentów nie zareagowało na leczenie.

Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, *ARIEL*. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg dwa razy na dobę a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg, oceniano w tygodniu 48 odpowiedź wirusologiczną określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
<i>Wyniki w 48 tygodniu</i>	PREZISTA/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg n=5	od 15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania produktu u dzieci z masą ciała poniżej 15 kg ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności.

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu PREZISTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji

dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Biodostępność darunawiru była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. alpha-1-acid glycoprotein, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Rytonawir hamuje CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest o 30% niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki PREZISTA powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w moczu i w kale odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowania darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie

74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek $\geq$ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa C wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów. W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji. Obserwowano zmiany

w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włóknienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch obronny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Podawanie darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca). Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego

w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 120 tabletek.
Jedna butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 luty 2007.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 luty 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 0,834 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnopomarańczowa tabletka owalnego kształtu o średnicy 19,1 mm z wytłoczonym oznakowaniem „400MG” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt PREZISTA stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Produkt PREZISTA 400 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u osób dorosłych, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej (ang. ART).
- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u dorosłych osób poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir oraz u których wiramia HIV-1 RNA wynosi $<100\ 000$ kopii/ml a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$. Należy wziąć pod uwagę badanie genotypowania podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA u dorosłych osób poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Produkt PREZISTA jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA (należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego PREZISTA zawiesina doustna).

Dorośli pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej

Zalecany schemat dawkowania to 800 mg raz na dobę razem z rytonawirem 100 mg raz na dobę podczas posiłku.

Dorośli pacjenci, u których wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową

Zalecane są następujące schematy dawkowania:

- U pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\ 000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1), można zastosować schemat 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z pożywieniem.
- U wszystkich pozostałych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, u których badanie genotypowania HIV-1 jest niedostępne zalecany schemat to 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg tabletki).

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

Pominięcie dawki

W przypadku gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA/rytonawir przyjmowanego w dawce 800/100 mg raz na dobę, upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na 15-godzinym okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 24-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt PREZISTA należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Aby poznać zalecenia dotyczące dawkowania produktu u dzieci i młodzieży, u których wcześniej stosowano terapię przeciwretrowirusową patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

Brak wystarczających danych oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u dzieci niepoddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt PREZISTA z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Stosowanie ryfampicyny razem z produktem PREZISTA, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z produktem PREZISTA (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu PREZISTA jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- leki przeciwartymiczne (amiodaron, beprydyl, chinidyna, lidokaina podawana ogólnie);
- alfuzosynę;
- leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metylergonowina);
- leki prokinetyczne (cyzapryd);
- neuroleptyki (pimozyd, sertindol);
- leki uspokajające i nasenne [triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie patrz punkt 4.5)];
- syldenafil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego);
- inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna i lowastatyna, patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że stosowane leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV i nie udowodniono, że zapobiega ono przenoszeniu zakażenia HIV na inne osoby przez zakażoną krew lub poprzez kontakty seksualne. Należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków ostrożności.

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\ 000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) w leczeniu infekcji HIV-1 u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir było przedmiotem oceny jednego badania klinicznego trwającego 48 tygodni.

Nie badano w tej populacji innych skojarzeń z OBR niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat życia lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem PREZISTA pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i(lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół Stevensa-Johnsona ($<0,1\%$), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PREZISTA/rtv w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu PREZISTA/rtv raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń

czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem PREZISTA/rtv należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem PREZISTA/rtv, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt PREZISTA/rtv, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Cukrzyca/hiperglikemia

Informowano o przypadkach świeżo wykrytej cukrzycy, występowaniu hiperglikemii lub nasilenia objawów istniejącej cukrzycy u pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe w tym leki z grupy PI. U niektórych pacjentów hiperglikemia miała ciężki przebieg i niekiedy towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu z tych pacjentów występowały niejasne stany kliniczne, a niektóre z nich wymagały podawania leków stosowanych w rozwijającej się cukrzycy lub hiperglikemii.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązano ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Obecnie nie są znane odległe skutki tych zaburzeń. Wiedza o ich mechanizmie jest niepełna. Istnieje hipoteza wskazująca na związek pomiędzy tłuszczakowatością narządów wewnętrznych a lekami z grupy PI oraz zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia) a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone zagrożenie lipodystrofią wiązano z czynnikami osobniczymi takimi jak: podeszły wiek

oraz z czynnikami zależnymi od przyjmowanego leku, takimi jak: dłuższy czas leczenia przeciwretrowirusowego oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne. Badanie lekarskie powinno obejmować ocenę objawów przedmiotowych zmienionego odkładania się tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Skojarzenie efawirenu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtv, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg, tabletki (patrz punkt 4.5).

Tabletki PREZISTA zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (Pgp; patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Darunawir i rytonawir są inhibitorami izoenzymu CYP3A. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A może spowodować zwiększenie stężeń tych leków w osoczu, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny). Do tych produktów leczniczych zalicza się: amiodaron, beprydyl, chinidynę, lidokainę podawaną ogólnie, astemizol, alfuzosynę, terfenadynę, sylденаfil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), midazolam podawany doustnie, triazolam, cyzapryd, pimozyd, sertindol, symwastatynę, lowastatynę i alkaloidy sporyszu (np.: ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności produktu PREZISTA/rtv, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zmniejszenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir). Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: indynawir, związki azolowe do stosowania ogólnoustrojowego, takie jak ketokonazol i klotrimazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Tabela interakcji

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej (ND – nie badano). Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych mieszczącego się w zakresie (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 80-125%.

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli[#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych, niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

INTERKACJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC ↓ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} ↓ 16% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Tenofowir 300 mg jeden raz na dobę	tenofowir AUC ↑ 22% tenofowir C _{min} ↑ 37% tenofowir C _{max} ↑ 24% #darunawir AUC ↑ 21% #darunawir C _{min} ↑ 24% #darunawir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkodzające nerki.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.
<i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		

Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtf, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.
<i>Inhibitory proteazy (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C _{min} ↑ 52% atazanawir C _{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.

Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C _{min} ↑ 125% indynawir C _{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C _{min} ↑ 44% # darunawir C _{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C _{min} ↓ 42% # darunawir C _{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C _{min} ↓ 18% # sakwinawir C _{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.
<i>Inhibitory proteazy (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru</i> [†]		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		

Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑ digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem skojarzenia darunawiru/rytonawiru. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru. (indukcja enzymów CYP450)	Produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem PREZISTA/rytonawir.

LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worikonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worikonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)	Worikonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worikonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C _{min} ↑ 868% ketokonazol C _{max} ↑ 111% # darunawir AUC ↑ 42% # darunawir C _{min} ↑ 73% # darunawir C _{max} ↑ 21% (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobową dawkę ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Itrakonazol	Nie badano. Skojarzone przyjmowanie itraconazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Jednocześnie stężenie itraconazolu w osoczu może być zwiększone przez darunawir przyjmowany w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest jednocześnie stosowanie, dobową dawkę itraconazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Klotrimazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrimazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne, jeśli skojarzone podawanie klotrimazolu jest wymagane.
LEKI PRZECIW DNIĘ MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę.	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		

Ryfampicyna	Nie badano. Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A i wykazano, że powoduje znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego. W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby (indukcja enzymów CYP450)	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).
Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ^{**} suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetyl- metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetyl- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę.
BENZODIAZEPINY		

Midazolam	Nie badano. Midazolam jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA/rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. W oparciu o badania dotyczące innych inhibitorów CYP3A oczekuje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe, jeśli midazolam w postaci doustnej podany zostanie w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzone podanie midazolamu pozajelitowo z produktem PREZISTA/rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. Badania dotyczące skojarzonego podawania pozajelitowo midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują, że możliwe jest 3-4 krotne zwiększenie stężenia midazolamu w osoczu.	Produktu PREZISTA/rytonawiru nie należy stosować w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie midazolamem (patrz rozdział 4.3); natomiast należy zachować szczególną ostrożność przy skojarzonym stosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo. Jeśli produkt PREZISTA/rytonawir jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Felodypina Nikardypina Nifedypina	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Flutikazon Budezonid	W badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i uszkadzają nadnercza; takie działanie może pojawić się również w przypadku zastosowania innych kortykosteroidów, metabolizowanych przez P450 3A, np. budezonid. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.	Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i tych glikokortykosteroidów nie jest zalecane, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładne monitorowanie jego działania miejscowego i ogólnoustrojowego, lub zmianę glikokortykosteroidu na taki, który nie jest substratem dla CYP3A (np.: beklometazon). Co więcej w przypadku zaprzestania stosowania glikokortykosteroidów, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez dłuższy czas.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Telaprewir 750 mg co 8 godzin	telaprewir AUC ↓ 35% telaprewir C _{min} ↓ 32% telaprewir C _{max} ↓ 36% darunawir AUC ₁₂ ↓ 40% darunawir C _{min} ↓ 42% darunawir C _{max} ↓ 40%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z telaprewirem
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C _{min} ↓ 35% boceprewir C _{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C _{min} ↓ 59% darunawir C _{max} ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z boceprewirem
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować produktu PREZISTA stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz rozdział 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie produktu PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [†] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [†] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% [‡] rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% [‡] [‡] na podstawie opublikowanych danych	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie badano. Narażenie na cyklosporyny, takrolimus lub syrolimus zwiększy się podczas jednoczesnego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		

Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z i metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem PREZISTA/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% noretynndron AUC ↓ 14% noretynndron C _{min} ↓ 30% noretynndron C _{max} ↔	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Syldenafil Tadalafil Wardenafil	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilu było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilu, jak i 25 mg syldenafilu podawanego w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafil, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilu 10 mg na 72 godziny.

Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafil Tadalafil	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilu lub tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilu lub tadalafilu.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.
SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg jeden raz na dobę Sertralina 50 mg jeden raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔ sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔	Jeśli leki z grupy SSRI podaje się w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru, zaleca się dobierane dawki SSRI w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę sertraliny lub paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenia produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy PI (np.: (fos)amprenawir, nelfinawir i tyranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań z użyciem darunawiru u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia infekcji HIV oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu leku na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 1968 osób badanych mających już za sobą doświadczenia związane z tą terapią, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA w dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg podawanymi dwa razy na dobę, u 49,5% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 48,58 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, zespół rekonstrukcji immunologicznej, nudności, gorączka i wysypka. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: biegunka, zapalenie wątroby, zespół rekonstrukcji immunologicznej, gorączka i wysypka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Było to spowodowane nudnościami o łagodnym nasileniu. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zwiększenie liczby eozynofili w krwi, leukopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół rekonstrukcji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	lipodystrofia (w tym: przerost tkanki tłuszczowej, zwyrodnienie tłuszczowe, zanik tkanki tłuszczowej), hipertrójglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	cukrzyca, dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsenna
niezbyt często	depresja, stan splątania, dezorientacja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	omdlenia, drgawki, letarg, parestezje, niedoczulica, utrata smaku, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	zaburzenia widzenia, przekrwienie spojówek, suchność oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, bradykardia zatokowa, częstoskurcz, palpitacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wyciek wodnisty z nosa, podrażnienie gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka

często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przelykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczyniowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie skóry, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach
rzadko	rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnson'a
nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, bóle stawów, sztywność stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, drgawki, zaburzenia czucia, uczucia gorąca, drażliwość, ból, suchość skóry

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często

występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA.

Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR), odpowiednio; a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się u pacjentów zakażonych HIV z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), obejmującą utratę podskórnej tkanki tłuszczowej na obwodzie i na twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej oraz w narządach wewnętrznych, przerostem piersi i nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy szyjno-grzbietowej (tzw. kark bawoli) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się także ze zmianami metabolicznymi w postaci hipertrójglicydemii, hipercholesterolemii, oporności na insulinę, hiperglikemii i nadmiernej ilości mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i rzadko rabdomiolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwtretowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z dwóch badań II fazy. W badaniu DELPHI oceniano 80 dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwtretowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwtretowirusowymi. W badaniu ARIEL oceniano 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do < 20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwtretowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwtretowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Należy usunąć niewchłoniętą substancję czynną przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli jest to wskazane. Zasadniczo płukania żołądka nie należy wykonywać po więcej niż 1 godzinie od przedawkowania.

Podanie węgla aktywnego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od $< 0,1$ do 4,3 nM. Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do $> 100 \mu\text{M}$.

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Obecnie trwają badania poszukujące czynników, które determinują zmniejszoną wrażliwość na darunawir tych wirusów.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC₅₀ darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym FC ≤ 10 są wrażliwe; izolaty z FC > 10 do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z FC > 40 są odporne (patrz Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najbardziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/10	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/10	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/10	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/10	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/10	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/10	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/10	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/10	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/10	0/58	0/41	1/25

- ^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewiologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)
- ^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) tipranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir. Wśród wiologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Skuteczność produktu PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, nie poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Dowody skuteczności produktu PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę są oparte o analizy danych z 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy *ARTEMIS* u pacjentów zakażonych HIV-1 porównującego produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 800/100 mg raz na dobę ze skojarzeniem lopinawir/rytonawir 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). Oba ramiona stosowały ustalony podstawowy schemat składający się z fumaranu tenofowiru dizoproksylu 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności z analiz z 48 i 96 tygodni badania *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
Wyniki	Tydzień 48 ^a			Tydzień 96 ^b		
	PREZISTA/ rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rtv 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)	PREZISTA/ rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	Lopinawir/ rtv 800/200 mg na dobę N=346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^c Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Z wyjściowym HIV-RNA ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+< 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Z wyjściową liczbą komórek CD4+≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d

mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania ($\times 10^6/l$) ^e	137	141		171	188	
--	-----	-----	--	-----	-----	--

^a Dane z analizy z tygodnia 48

^b Dane z analizy z tygodnia 96

^c Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^e Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Skuteczność nie gorszą od komparatora (non inferiority) w odpowiedzi wirologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) zarówno dla populacji ITT (Intent-To-Treat) oraz OP (On Protocol) w analizie 48 tygodni. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu ARTEMIS.

Skuteczność produktu PREZISTA 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę, versus PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/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)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Z kładem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% non-inferiority) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z jedną lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ cell count < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Z dodatkowymi rezultatami badań klinicznych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg lub 600 mg, tabletki.

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu PREZISTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Biodostępność darunawiru była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α₁ (ang. alpha-1-acid glycoprotein, AAG) u chorych

zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Rytonawir hamuje CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest o 30% niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki PREZISTA powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydalą się w moczu i w kale odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 74 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone

w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek $\geq$ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa C wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów. W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włókienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach

nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogenego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch obronny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Podawanie darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca). Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrodrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 60 tabletek.
Jedna butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 luty 2007.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 luty 2009.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 2,750 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Pomarańczowa tabletka owalnego kształtu o średnicy 21,1 mm z wytłoczonym oznakowaniem „600MG” po jednej stronie i „TMC” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt PREZISTA stosowany w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1).

Produkt PREZISTA 600 mg, tabletki może być stosowany do tworzenia odpowiednich schematów dawkowania (patrz punkt 4.2):

- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u stosujących wcześniej terapię przeciwretrowirusową dorosłych pacjentów, włączając w to leczonych wcześniej intensywnie lekami przeciwretrowirusowymi;
- w celu leczenia zakażeń wywołanych przez wirus HIV-1 u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 3 lat i masie ciała co najmniej 40 kg, w przypadku stosowania u nich wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy przede wszystkim uwzględnić leczenie stosowane w przeszłości u danego pacjenta oraz typy mutacji związane ze stosowaniem różnych leków. Wytocznych do zastosowania produktu PREZISTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu i fenotypu (jeśli są dostępne), a także dotychczasowy przebieg leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Pacjentów należy poinformować, aby po rozpoczęciu leczenia produktem PREZISTA nie zmieniali dawkowania, sposobu podania ani nie przerywali leczenia bez zalecenia fachowego pracownika opieki zdrowotnej.

Dawkowanie

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, który poprawia właściwości farmakokinetyczne leku oraz jednocześnie z innymi

przeciwwirusowymi produktami leczniczymi. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia produktem PREZISTA należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru.

Produkt PREZISTA jest dostępny także w postaci doustnej zawiesiny do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 15 kg, oraz u pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem tabletek PREZISTA (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego PREZISTA zawiesina doustna).

Dorośli pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwwirusowej

- Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę, przyjmowane razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pożywieniem. Tabletki PREZISTA 600 mg można stosować w celu utworzenia schematu dawkowania 600 mg dwa razy na dobę. Stosowanie tabletek o mocy 75 i 150 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki produktu PREZISTA, jest właściwe tylko w przypadku prawdopodobnej nadwrażliwości na specyficzne substancje barwiące, lub trudności z połknięciem tabletek o mocy 600 mg.
 - U dorosłych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwwirusowej, bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml a liczba komórek CD4+ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$, można zastosować schemat PREZISTA w dawce 800 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z pożywieniem (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg tabletki).
- * mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V.

Dorośli pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwwirusowej

Informacje dotyczące zaleceń dawkowania produktu u pacjentów, którzy nie otrzymywali terapii przeciwwirusowej znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA, 400 mg, tabletki.

Stosowanie produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 17 lat i masie ciała co najmniej 40 kg), u których stosowano wcześniej terapię przeciwwirusową.

Zalecana dawka produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru dla dzieci i młodzieży jest dobierana na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecana dla dorosłego dawka produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) może być stosowana u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg. Informacje dotyczące dawkowania leku u dzieci, których masa ciała jest poniżej 40 kg, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA, zawiesina doustna 100 mg/ml, tabletki 75 mg i 150 mg.

Pominięcie dawki

W przypadku, gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu PREZISTA i rytonawiru tak szybko, jak to możliwe wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Powyższe wytyczne są oparte na 15-godzinym okresie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnych przerwach zalecanych w dawkowaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych dotyczących stosowania produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i dlatego produkt PREZISTA należy stosować z ostrożnością w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir metabolizowany jest przez wątrobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) lub

umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh) jednak, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i pogarszać profil bezpieczeństwa leku. Z tego powodu produktu PREZISTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 3 lat życia lub o masie ciała poniżej 15 kg poddawane wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej oraz dzieci i młodzież, bez wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej.

Brak wystarczających danych oceniających bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u dzieci niepoddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej. Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA/rytonawir u dzieci poniżej 3 lat lub masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Sposób podania

Należy poinstruować pacjentów aby przyjmowali produkt PREZISTA z małą dawką rytonawiru w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Stosowanie ryfampicyny razem z produktem PREZISTA, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z produktem PREZISTA (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu PREZISTA jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce u pacjentów przyjmujących substancje czynne, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się np.:

- leki przeciwartmyczne (amiodaron, beprydyl, chinidyna, lidokaina podawana ogólnie);
- alfuzosynę;
- leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna);
- pochodne alkaloidów sporyszu (np.: dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metylergonowina);
- leki prokinetyczne (cyzapryd);
- neuroleptyki (pimozyd, sertindol);
- leki uspokajające i nasenne [triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie patrz punkt 4.5)];
- sylденаfil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego);
- inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna i lowastatyna, patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że stosowane leczenie przeciwretrowirusowe nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV i nie udowodniono, że zapobiega ono przenoszeniu zakażenia HIV na inne osoby przez zakażoną krew lub poprzez kontakty seksualne. Należy kontynuować stosowanie odpowiednich środków ostrożności.

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirologicznej należy wykonać badania oporności.

Produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce w celu poprawienia jego właściwości farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Zwiększenie dawki rytonawiru powyżej dawki wskazanej w punkcie 4.2 nie wpływało istotnie na stężenie darunawiru i nie jest zalecane.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 . Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Dawkowanie raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej

Nie należy stosować schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej z obecnością jednej lub więcej mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir, lub u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $\geq 100\,000$ kopii/ml, czy też liczba komórek CD4⁺ wynosi $< 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.2). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu ze zoptymalizowanym leczeniem podstawowym (ang. *Optimised Background Regimen*, OBR) w leczeniu infekcji HIV-1 u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji (DRV-RAM) towarzyszących oporności na darunawir było przedmiotem oceny jednego badania klinicznego trwającego 48 tygodni.

Nie badano w tej populacji innych skojarzeń z OBR niż ≥ 2 NRTI. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg (patrz punkty 4.2 oraz 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu PREZISTA u pacjentów w wieku 65 i więcej lat są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem PREZISTA pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występuje obniżona czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane są inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i(lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół Stevensa-Johnsona ($<0,1\%$), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu PREZISTA/rtv w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkt PREZISTA bez raltegrawiru lub raltegrawir bez produktu PREZISTA (patrz punkt 4.8).

Darunawir zawiera ugrupowanie sulfonamidowe. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu PREZISTA/rtv raportowano o przypadkach zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np.: ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 3063 badanych u 0,5% pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną przeciwretrowirusową z zastosowaniem produktu PREZISTA z rytonawirem wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem PREZISTA/rtv należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Należy rozważyć zwiększenie częstości monitorowania AspAT/AlAT, szczególnie w ciągu paru pierwszych miesięcy leczenia produktem PREZISTA/rtv, u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W przypadku wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jądłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt PREZISTA/rtv, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu PREZISTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania. Darunawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, więc mało prawdopodobne jest ich usunięcie w znacznym zakresie w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej. Dlatego u tych pacjentów nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z hemofilią

Istnieją doniesienia o występowaniu zwiększonej częstości krwawień w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Cukrzyca/hiperglikemia

Informowano o przypadkach świeżo wykrytej cukrzycy, występowaniu hiperglikemii lub nasilenia objawów istniejącej cukrzycy u pacjentów otrzymujących leki przeciwretrowirusowe, w tym leki z grupy inhibitorów proteazy (PI). U niektórych pacjentów hiperglikemia miała ciężki przebieg i niekiedy towarzyszyła jej kwasica ketonowa. U wielu z tych pacjentów występowały niejasne stany kliniczne, a niektóre z nich wymagały podawania leków stosowanych w rozwijającej się cukrzycy lub hiperglikemii.

Redystrybucja tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne

U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązano ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia). Obecnie nie są znane odległe skutki tych zaburzeń. Wiedza o ich mechanizmie jest niepełna. Istnieje hipoteza wskazująca na związek pomiędzy tłuszczakowatością narządów wewnętrznych a lekami z grupy PI oraz zanikiem tkanki tłuszczowej (lipoatrofia) a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Zwiększone zagrożenie lipodystrofią wiązano z czynnikami osobniczymi takimi jak: podeszły wiek oraz z czynnikami zależnymi od przyjmowanego leku, takimi jak: dłuższy czas leczenia przeciwretrowirusowego oraz towarzyszące zaburzenia metaboliczne. Badanie lekarskie powinno obejmować ocenę objawów przedmiotowych zmienionego odkładania się tkanki tłuszczowej. Należy rozważyć oznaczanie na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia lipidowe należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i (lub) długookresową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI). Pacjentów należy poinformować o konieczności porozumienia się z lekarzem w przypadku wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne, który spowoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zazwyczaj tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Przykłady takiej reakcji to: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Interakcje z produktami leczniczymi

Przeprowadzono szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od zalecanych. Skutki skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja dotycząca interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

Skojarzenie efawirenu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C_{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtv, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę. Patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych PREZISTA 75 mg, 150 mg lub 300 mg tabletki (patrz punkt 4.5).

Tabletki PREZISTA zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może powodować wystąpienie reakcji alergicznej.

Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A i glikoproteiną-P (Pgp; patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Darunawir i rytonawir są inhibitorami izoenzymu CYP3A. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A może spowodować zwiększenie stężeń tych leków w osoczu, co może nasilić lub przedłużyć ich działanie lecznicze lub działania niepożądane.

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny). Do tych produktów leczniczych zalicza się: amiodaron, beprydyl, chinidynę, lidokainę podawaną ogólnie, astemizol, alfuzosynę, terfenadynę, sylденаfil (gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), midazolam podawany doustnie, triazolam, cyzapryd, pimozyd, sertindol, symwastatynę, lowastatynę i alkaloidy sporyszu (np.: ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metyloergonowina) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru łączny wzrost parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu pojedynczej dawki 600 mg darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Dlatego produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Badanie kliniczne z zastosowaniem mieszaniny produktów leczniczych, które są metabolizowane przez cytochromy CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 wykazało zwiększenie aktywności CYP2C9 i CYP2C19 i zahamowanie aktywności CYP2D6 w obecności produktu PREZISTA/rtv, co można przypisać obecności małej dawki rytonawiru. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2D6 (takich jak: flekainid, propafenon, metoprolol) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych, co może zwiększać i przedłużać ich działanie terapeutyczne i działania niepożądane. Skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych, które są głównie metabolizowane przez CYP2C9 (takich jak: warfaryna) i CYP2C19 (takich jak: metadon) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabić lub skrócić ich działanie terapeutyczne.

Chociaż wpływ na CYP2C8 badano jedynie *in vitro*, skojarzone podanie darunawiru i rytonawiru oraz produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8 (takich jak: paklitaksel, rozyglitazon, repaglinid) może powodować zmniejszenie ekspozycji układowej tych produktów, co może osłabiać lub skracać ich działanie terapeutyczne.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zmniejszenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, lopinawir). Jednoczesne podawanie darunawiru i rytonawiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i rytonawiru, co prowadzi do zwiększenia stężenia darunawiru i rytonawiru w osoczu krwi (np.: indynawir, związki azolowe do stosowania ogólnoustrojowego, takie jak ketokonazol i klotrimazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Tabela interakcji

Interakcje między darunawirem/rytonawirem i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi wymieniono w tabeli poniżej (ND – nie badano). Kierunek strzałki dla każdego parametru farmakokinetycznego opiera się na 90% przedziale ufności stosunku średnich geometrycznych mieszczącego się w zakresie ($\leftrightarrow$), poniżej ($\downarrow$) lub powyżej ($\uparrow$) zakresu 80-125%.

Kilka badań interakcji międzylekowych (oznaczonych w poniższej tabeli[#]) przeprowadzono dla dawek darunawiru mniejszych, niż zalecane lub według innego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2 Dawkowanie). Z tego powodu wpływ na podawane jednocześnie produkty lecznicze może być niedoszacowany i może być wskazany kliniczny monitoring bezpieczeństwa.

INTERKACJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
<i>NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	dydanozyna AUC $\downarrow$ 9% dydanozyna C _{min} ND dydanozyna C _{max} $\downarrow$ 16% darunawir AUC $\leftrightarrow$ darunawir C _{min} $\leftrightarrow$ darunawir C _{max} $\leftrightarrow$	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i dydanozyną nie wymaga dostosowania dawki. Dydanozynę podaje się na pusty żołądek, dlatego powinna być przyjmowana 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru, które przyjmuje się podczas posiłku.
Tenofowir 300 mg jeden raz na dobę	tenofowir AUC $\uparrow$ 22% tenofowir C _{min} $\uparrow$ 37% tenofowir C _{max} $\uparrow$ 24% [#] darunawir AUC $\uparrow$ 21% [#] darunawir C _{min} $\uparrow$ 24% [#] darunawir C _{max} $\uparrow$ 16% ($\uparrow$ tenofowiru na skutek transportu MDR-1 do kanalików nerkowych)	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się łącznie z tenofowirem, może być wskazane monitorowanie czynności nerek zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, czy też jeśli pacjenci przyjmują leki uszkodzające nerki.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie badano. Biorąc pod uwagę różne drogi wydalania innych leków z grupy NRTI, jak zydowudyna, emtrycytabina, stawudyna, lamiwudyna, które głównie podlegają wydalaniu drogą nerek, oraz abakawir, w którego metabolizmie nie bierze udział CYP450, nie oczekuje się interakcji pomiędzy produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru a innymi lekami z grupy NRTI.	Produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.

NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz 600 mg jeden raz na dobę	efawirenz AUC ↑ 21% efawirenz C _{min} ↑ 17% efawirenz C _{max} ↑ 15% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↓ 31% # darunawir C _{max} ↓ 15% (↑ efawirenz na skutek hamowania CYP3A) (↓ darunawir na skutek indukowania CYP3A)	Może być wskazane kliniczne monitorowanie centralnego układu nerwowego odnośnie toksycznego wpływu efawirenzu, które związane jest ze zwiększoną ekspozycją na działanie efawirenzu przy skojarzonym podawaniu produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzenie efawirenzu ze schematem PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę może skutkować suboptymalnym stężeniem minimalnym C _{min} darunawiru. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania efawirenzu w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rtf, należy zastosować schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).
Etrawiryna 100 mg dwa razy na dobę	etrawiryna AUC ↓ 37% etrawiryna C _{min} ↓ 49% etrawiryna C _{max} ↓ 32% darunawir AUC ↑ 15% darunawir C _{min} ↔ darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i etrawiryną w dawce <u>200 mg dwa razy na dobę</u> nie wymaga dostosowania dawki.
Newirapina 200 mg dwa razy na dobę	newirapina AUC ↑ 27% newirapina C _{min} ↑ 47% newirapina C _{max} ↑ 18% # stężenia darunawiru były zgodne z dawniejszymi danymi (↑ newirapiny na skutek hamowania CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i newirapiną nie wymaga dostosowania dawki.
Rylpiwiryna 150 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i rylpiwiryną nie wymaga dostosowania dawki.

<i>Inhibitory proteazy (PI) –bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i> [†]		
Atazanawir 300 mg jeden raz na dobę	atazanawir AUC ↔ atazanawir C_{min} ↑ 52% atazanawir C_{max} ↓ 11% # darunawir AUC ↔ # darunawir C_{min} ↔ # darunawir C_{max} ↔ Atazanawir: porównanie atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę z atazanawirem 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z atazanawirem 300 mg raz na dobę.	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i atazanawirem nie wymaga dostosowania dawki.
Indynawir 800 mg dwa razy na dobę	indynawir AUC ↑ 23% indynawir C_{min} ↑ 125% indynawir C_{max} ↔ # darunawir AUC ↑ 24% # darunawir C_{min} ↑ 44% # darunawir C_{max} ↑ 11% Indynawir: porównanie indynawir/rytonawir 800/100 mg dwa razy na dobę z indynawir/darunawir/rytonawir 800/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z indynawirem 800 mg dwa razy na dobę.	Jeśli produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru podaje się jednocześnie z indynawirem, w przypadku pojawienia się objawów nietolerancji może być konieczna zmiana dawki dla indynawiru z 800 mg dwa razy na dobę na 600 mg dwa razy na dobę.
Sakwinawir 1 000 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↓ 26% # darunawir C_{min} ↓ 42% # darunawir C_{max} ↓ 17% # sakwinawir AUC ↓ 6% # sakwinawir C_{min} ↓ 18% # sakwinawir C_{max} ↓ 6% Sakwinawir: porównanie sakwinawir/rytonawir 1 000/100 mg dwa razy na dobę z sakwinawir/darunawir/rytonawir 1 000/400/100 mg dwa razy na dobę. Darunawir: porównanie darunawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę z darunawir/rytonawir 400/100 mg w skojarzeniu z sakwinawirem 1 000 mg dwa razy na dobę.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i sakwinawirem.

<i>Inhibitory proteazy (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru[†]</i>		
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↑ 9% lopinawir C _{min} ↑ 23% lopinawir C _{max} ↓ 2% darunawir AUC ↓ 38% [‡] darunawir C _{min} ↓ 51% [‡] darunawir C _{max} ↓ 21% [‡]	Na skutek spadku ekspozycji na darunawir o 40% (AUC), ustalenie odpowiedniej dawki dla tego skojarzenia było niemożliwe. Dlatego skojarzenie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i produktami lopinawir/rytonawir jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).
Lopinawir/rytonawir 533/133,3 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↑ 13% lopinawir C _{max} ↑ 11% darunawir AUC ↓ 41% darunawir C _{min} ↓ 55% darunawir C _{max} ↓ 21% [‡] w oparciu o wartości nieujednolicone względem dawek	
ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	marawirok AUC ↑ 305% marawirok C _{min} ND marawirok C _{max} ↑ 129% stężenia darunawiru, rytonawiru były zgodne z historycznymi wynikami.	Dawka marawiroku powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWIARYTMICZNE		
Digoksyna 0,4 mg dawka pojedyncza	digoksyna AUC ↑ 61% digoksyna C _{min} ND digoksyna C _{max} ↑ 29% (↑digoksyny prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności glikoproteiny P)	Digoksyna ma wąski indeks terapeutyczny i dlatego zaleca się, aby w początkowym okresie digoksynę przepisywać w możliwie najmniejszej dawce w przypadku pacjentów stosujących terapię przeciwwirusową z zastosowaniem skojarzenia darunawiru/rytonawiru. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, przy jednoczesnej ocenie ogólnego stanu klinicznego pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę	klarytromycyna AUC ↑ 57% klarytromycyna C _{min} ↑ 174% klarytromycyna C _{max} ↑ 26% # darunawir AUC ↓ 13% # darunawir C _{min} ↑ 1% # darunawir C _{max} ↓ 17% Stężenia 14-OH-klarytromycyny były niewykrywalne, gdy była stosowana w skojarzeniu z PREZISTA/rytonawir. (↑ klarytromycyny na skutek hamowania CYP3A i prawdopodobnie glikoproteiny P)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie badano. Skojarzone podawanie darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może wpływać na stężenie warfaryny.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego przyjmowania warfaryny z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		

Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się, że fenobarbital i fenytoina zmniejszają stężenie darunawiru. (indukcja enzymów CYP450)	Produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami.
Karbamazepina 200 mg dwa razy na dobę	karbamazepina AUC ↑ 45% karbamazepina C _{min} ↑ 54% karbamazepina C _{max} ↑ 43% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 15% darunawir C _{max} ↔	Nie zaleca się zmiany dawki dla produktu PREZISTA i rytonawiru. Jeśli istnieje konieczność skojarzonego przyjmowania produktu PREZISTA i rytonawiru z karbamazepiną, pacjentów należy monitorować celem wykrycia możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem karbamazepiny. Należy monitorować stężenie karbamazepiny i dostosować jej dawki do uzyskania zamierzonego efektu. Na podstawie badań ustalono, że dawka dla karbamazepiny może zmniejszyć się o 25% do 50% przy skojarzonym stosowaniu z produktem PREZISTA/rytonawir.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Worikonazol	Nie badano. Rytonawir może zmniejszać stężenie worikonazolu w osoczu. (indukcja enzymów CYP450 przez rytonawir)	Worikonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, chyba, że zastosowanie worikonazolu jest uzasadnione w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę	ketokonazol AUC ↑ 212% ketokonazol C _{min} ↑ 868% ketokonazol C _{max} ↑ 111% # darunawir AUC ↑ 42% # darunawir C _{min} ↑ 73% # darunawir C _{max} ↑ 21% (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobową dawkę ketokonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Itrakonazol	Nie badano. Skojarzone przyjmowanie itraconazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Jednocześnie stężenie itraconazolu w osoczu może być zwiększone przez darunawir przyjmowany w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest jednoczesne stosowanie, dobową dawkę itraconazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Klotrimazol	Nie badano. Skojarzone stosowanie klotrimazolu i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia darunawiru. Darunawir AUC _{24h} ↑ 33% (na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej).	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne, jeśli skojarzone podawanie klotrimazolu jest wymagane.

LEKI PRZECIWDNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Nie badano. Skojarzone podawanie kolchicyny i darunawiru z małymi dawkami rytonawiru może zwiększyć narażenie na kolchicynę.	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru (patrz punkt 4.4).
LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna 80/480 mg, 6 dawek w godzinie: 0, 8, 24, 36, 48 i 60	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemizynina AUC ↓ 18% dihydroartemizynina C _{min} ↔ dihydroartemizynina C _{max} ↓ 18% lumefantryna AUC ↑ 175% lumefantryna C _{min} ↑ 126% lumefantryna C _{max} ↑ 65% darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 13% darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga dostosowania dawki; jednakże z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna	Nie badano. Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A i wykazano, że powoduje znaczny spadek stężenia inhibitorów proteazy, co może skutkować powstaniem oporności oraz brakiem skuteczności prowadzonego leczenia przeciwwirusowego. W czasie prób zniwelowania obniżonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru obserwowano wysoką częstość występowania reakcji ze strony wątroby (indukcja enzymów CYP450)	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę	ryfabutyna AUC^{**} ↑ 55% ryfabutyna C_{min}^{**} ↑ ND ryfabutyna C_{max}^{**} ↔ darunawir AUC ↑ 53% darunawir C_{min} ↑ 68% darunawir C_{max} ↑ 39% ^{**} suma aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty+ 25-<i>O</i>-deacetyl- metabolit) Badanie dotyczące interakcji przedstawiło porównanie dziennej ogólnej ekspozycji na działanie ryfabutyny w leczeniu z zastosowaniem samej ryfabutyny w dawce 300 mg jeden raz na dobę i w dawce 150 mg jeden raz co drugą dobę, przyjmowanej w skojarzeniu z produktem PREZISTA/rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę), gdzie wykazano 10-krotną zwiększoną ekspozycją na działanie aktywnego metabolitu 25-<i>O</i>-deacetyloryfabutyny. Co więcej, AUC dla sumy aktywnych cząsteczek ryfabutyny (lek macierzysty + 25-<i>O</i>-deacetylo- metabolit) wzrosło 1,6-krotnie, podczas gdy C_{max} było porównywalne. Wyniki w odniesieniu do dawki 150 mg jeden raz na dobę wskazują na brak dawki referencyjnej. (Ryfabutyna jest induktorem oraz substratem dla CYP3A.) Wzrost ekspozycji ogólnej na działanie darunawiru został zaobserwowany przy skojarzonym przyjmowaniu produktu PREZISTA stosowanym z 100 mg rytonawiru i ryfabutyny (150 mg jeden raz co drugą dobę).	Zmniejszenie dawkowania ryfabutyny o 75% w odniesieniu do zwykle stosowanej dawki 300 mg na dobę (tj. ryfabutyna 150 mg jeden raz co drugą dobę) i nasilenie monitorowania działań niepożądanych ryfabutyny są zasadne u pacjentów przyjmujących to skojarzenie. W przypadkach dotyczących bezpieczeństwa, należy rozważyć dalsze wydłużenie przerw w dawkowaniu ryfabutyny i (lub) monitorowanie stężenia ryfabutyny. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia odnośnie leczenia gruźlicy u nosicieli wirusa HIV. Na podstawie profilu bezpieczeństwa dla produktu PREZISTA/rytonawir, wzrost ekspozycji na działanie darunawiru w obecności ryfabutyny nie wymaga dostosowania dawkowania dla skojarzenia PREZISTA/rytonawir. Opierając się na danych pochodzących z modeli farmakokinetycznych, zmniejszenie dawki o 75% ma zastosowanie również u pacjentów otrzymujących ryfabutynę w dawkach innych niż 300 mg/dobę.
--	---	---

BENZODIAZEPINY		
Midazolam	Nie badano. Midazolam jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA/rytonawiru może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. W oparciu o badania dotyczące innych inhibitorów CYP3A oczekuje się, że stężenie midazolamu w osoczu będzie znacznie większe, jeśli midazolam w postaci doustnej podany zostanie w skojarzeniu z produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru. Skojarzone podanie midazolamu pozajelitowo z produktem PREZISTA/rytonawirem może powodować znaczne zwiększenie stężenia benzodiazepin. Badania dotyczące skojarzonego podawania pozajelitowo midazolamu z innymi inhibitorami proteazy wskazują, że możliwe jest 3-4 krotne zwiększenie stężenia midazolamu w osoczu.	Produktu PREZISTA/rytonawiru nie należy stosować w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie midazolamem (patrz rozdział 4.3); natomiast należy zachować szczególną ostrożność przy skojarzonym stosowaniu produktu PREZISTA/rytonawiru i midazolamu podawanego pozajelitowo. Jeśli produkt PREZISTA/rytonawir jest przyjmowany z midazolamem podawanym pozajelitowo, powinno to odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, które zapewniają monitorowanie kliniczne i odpowiednią opiekę medyczną w przypadku zatrzymania oddychania i (lub) długotrwałej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Felodypina Nikardypina Nifedypina	Nie badano. Oczekuje się, że produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie CYP3A)	Zaleca się monitorowanie kliniczne terapeutycznych działań niepożądanych w przypadku, gdy leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru.
KORTYKOSTEROIDY		
Flutikazon Budezonid	W badaniu klinicznym, gdzie podawano kapsułki rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę z donosowym propionianem flutikazonu 50 µg (cztery razy na dobę) przez 7 dni osobom zdrowym wykazano, że stężenie propionianu flutikazonu w osoczu wzrosło znacznie, podczas gdy stężenie naturalnego kortyzolu spadło o około 86% (90% CI 82-89%). Oczekuje się, że flutikazon podany we wziewie zadziała jeszcze silniej. Zaobserwowano, że kortykosteroidy stosowane ogólnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie rytonawir oraz flutikazon donosowo lub we wziewie, wywołują zespół Cushinga i uszkadzają nadnercza; takie działanie może pojawić się również w przypadku zastosowania innych kortykosteroidów, metabolizowanych przez P450 3A, np. budezonid. Nieznany jest wpływ wysokiej ekspozycji ogólnej flutikazonu na stężenie rytonawiru w osoczu.	Skojarzone przyjmowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i tych glikokortykosteroidów nie jest zalecane, chyba że potencjalna korzyść z tak prowadzonego leczenia przewyższa ryzyko ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidu oraz dokładne monitorowanie jego działania miejscowego i ogólnoustrojowego, lub zmianę glikokortykosteroidu na taki, który nie jest substratem dla CYP3A (np.: beklometazon). Co więcej w przypadku zaprzestania stosowania glikokortykosteroidów, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez dłuższy czas.

Deksametazon (ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się, że deksametazon zmniejszy stężenie darunawiru w osoczu. (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym stosowaniu deksametazonu ogólnie z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Nie badano. Skojarzone podawanie bozentanu i darunawiru stosowanego z rytonawirem w małych dawkach, może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu.	Należy monitorować tolerancję pacjenta na bozentan podawany w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z rytonawirem w małych dawkach.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Telaprewir 750 mg co 8 godzin	telaprewir AUC ↓ 35% telaprewir C _{min} ↓ 32% telaprewir C _{max} ↓ 36% darunawir AUC ₁₂ ↓ 40% darunawir C _{min} ↓ 42% darunawir C _{max} ↓ 40%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z telaprewirem
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	boceprewir AUC ↓ 32% boceprewir C _{min} ↓ 35% boceprewir C _{max} ↓ 25% darunawir AUC ↓ 44% darunawir C _{min} ↓ 59% darunawir C _{max} ↓ 36%	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu PREZISTA z rytonawirem w małych dawkach i z boceprewirem
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Oczekuje się, że ziele dziurawca zmniejszy stężenie darunawiru i rytonawiru w osoczu. (indukcja CYP450)	Nie wolno przyjmować produktu PREZISTA stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach, z produktami zawierającymi ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz rozdział 4.3). Jeśli pacjent przyjmuje ziele dziurawca, należy przerwać jego stosowanie i w razie możliwości sprawdzić poziom wirusów. Ekspozycja na darunawir (jak również na rytonawir) może zwiększyć się podczas odstawiania dziurawca. Indukujący wpływ dziurawca może utrzymywać się przez okres co najmniej 2 tygodni od jego odstawienia.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Lowastatyna Symwastatyna	Nie badano. Oczekuje się, że stężenia lowastatyny i symwastatyny są znacznie podwyższone, jeśli będą one podawane w skojarzeniu z darunawirem przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach. (hamowanie CYP3A)	Podwyższone stężenie lowastatyny i symwastatyny w osoczu może uszkadzać mięśnie, prowadząc do rozpadu mięśni poprzecznie-prążkowanych. Z tego powodu, skojarzone stosowanie produktu PREZISTA przyjmowanego z rytonawirem w małych dawkach z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz rozdział 4.3).

Atorwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	atorwastatyna AUC ↑ 3-4 krotnie atorwastatyna C _{min} ↑ ≈5,5-10 krotnie atorwastatyna C _{max} ↑ ≈2 krotnie # darunawir	Jeśli skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem PREZISTA przyjmowanym z rytonawirem w małych dawkach jest konieczne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 mg jeden raz na dobę dla atorwastatyny. Stopniowe zwiększanie dawki może być dostosowane do odpowiedzi klinicznej.
Prawastatyna 40 mg dawka pojedyncza	prawastatyna AUC ↑ 81% [†] prawastatyna C _{min} ND prawastatyna C _{max} ↑ 63% [†] aż 5-krotny wzrost obserwowany był w ograniczonej grupie uczestników badania	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie prawastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki prawastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Rozuwastatyna 10 mg jeden raz na dobę	rozuwastatyna AUC ↑ 48% rozuwastatyna C _{max} ↑ 144% na podstawie opublikowanych danych	Gdy wymagane jest skojarzone podawanie rozuwastatyny i produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki rozuwastatyny i stopniowe dostosowywanie dawki, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
Ranitydyna 150 mg dwa razy na dobę	# darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i antagonistami receptora H ₂ nie wymaga dostosowania dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Nie badano. Narażenie na cyklosporyny, takrolimus lub syrolimus zwiększy się podczas jednoczesnego podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru.	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie.
AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Nie badano. Skojarzone podawanie salmeterolu i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia salmeterolu.	Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.

NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon dawkowanie indywidualne w zakresie od 55 mg do 150 mg jeden raz na dobę	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z i metadonem nie wymaga dostosowania dawki metadonu. Jednakże, w przypadku długotrwałego podawania może być konieczne zwiększenie dawki metadonu, ponieważ rytonawir nasila metabolizm metadonu. W związku z tym, zaleca się stosowanie monitorowania klinicznego, aby w razie konieczności dostosować prowadzoną terapię do stanu zdrowia pacjenta.
Buprenorfina/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jeden raz na dobę	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{min} ↔ buprenorfina C _{max} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% norbuprenorfina C _{min} ↑ 71% norbuprenorfina C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Nie określono klinicznego znaczenia podwyższonych parametrów farmakokinetycznych norbuprenorfiny. Dostosowanie dawki buprenorfiny może nie być konieczne podczas skojarzonego podawania z produktem PREZISTA/rytonawirem, lecz zaleca się staranne monitorowanie celem wykrycia objawów zatrucia opioidami.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGENY		
Etynyloestradiol Noretynndron 35 µg/1 mg jeden raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↓ 44% etynyloestradiol C _{min} ↓ 62% etynyloestradiol C _{max} ↓ 32% noretynndron AUC ↓ 14% noretynndron C _{min} ↓ 30% noretynndron C _{max} ↔	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen w skojarzeniu z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Pacjentki stosujące hormonalną terapię zastępczą należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Syldenafilem Tadalafilem Wardenafilem	W badaniu dotyczącym interakcji [#] , zaobserwowano, że ogólne narażenie na działanie syldenafilem było porównywalne, zarówno w przypadku przyjmowania pojedynczej dawki 100 mg samego syldenafilem, jak i 25 mg syldenafilem podawanego w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru.	Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem PREZISTA przyjmowanym z małymi dawkami rytonawiru. Jeśli wskazane jest, aby produkt PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilem nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny lub tadalafilem 10 mg na 72 godziny.
Tętnicze nadciśnienie płucne Syldenafilem Tadalafilem	Nie badano. Skojarzone podawanie syldenafilem lub tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i darunawiru stosowanego z małymi dawkami rytonawiru może spowodować zwiększenie stężenia syldenafilem lub tadalafilem.	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, niedociśnienie, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania tadalafilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem PREZISTA stosowanym z małymi dawkami rytonawiru.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol 20 mg jeden raz na dobę	[#] darunawir AUC ↔ [#] darunawir C _{min} ↔ [#] darunawir C _{max} ↔	Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru i inhibitorów pompy protonowej nie wymaga dostosowania dawki.

SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY (SSRIS)		
Paroksetyna 20 mg jeden raz na dobę	paroksetyna AUC ↓ 39% paroksetyna C _{min} ↓ 37% paroksetyna C _{max} ↓ 36% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↔ # darunawir C _{max} ↔	Jeśli leki z grupy SSRI podaje się w skojarzeniu z produktem PREZISTA i małymi dawkami rytonawiru, zaleca się dobierane dawki SSRI w oparciu o kliniczną ocenę działania przeciwdepresyjnego. Ponadto, pacjentów przyjmujących stałą dawkę sertraliny lub paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenia produktem PREZISTA z małymi dawkami rytonawiru należy monitorować klinicznie pod względem odpowiedzi przeciwdepresyjnej.
Sertralina 50 mg jeden raz na dobę	sertralina AUC ↓ 49% sertralina C _{min} ↓ 49% sertralina C _{max} ↓ 44% # darunawir AUC ↔ # darunawir C _{min} ↓ 6% # darunawir C _{max} ↔	

† Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg i pozostałymi lekami z grupy PI (np.: (fos)amprenawir, nelfinawir i typranawir) nie oceniono u pacjentów z wirusem HIV. Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, terapia podwójna z zastosowaniem inhibitorów proteazy ogólnie nie jest zalecana.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiety w ciąży, a tym samym w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na noworodka, należy z zasady brać pod uwagę dane dotyczące zwierząt, a także doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających i dobrze kontrolowanych badań z użyciem darunawiru u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy darunawir przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic i w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc./na dobę) jest toksyczny. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia infekcji HIV oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania produktu PREZISTA.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania darunawiru szczurom nie stwierdzono wpływu leku na krycie czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie programu badań klinicznych obejmujących grupę 1968 osób badanych mających już za sobą doświadczenia związane z tą terapią, którzy rozpoczęli leczenie produktem PREZISTA w dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg podawanymi dwa razy na dobę, u 49,5% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 48,58 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, jak i spontanicznie są: biegunka, zespół rekonstrukcji immunologicznej, nudności, gorączka i wysypka. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: biegunka, zapalenie wątroby, zespół rekonstrukcji immunologicznej, gorączka i wysypka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Było to spowodowane nudnościami o łagodnym nasileniu. Nie rozpoznano nowych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii produktami PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych oraz zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
niezbyt często	wirus opryszczki
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
niezbyt często	trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zwiększenie liczby eozynofili w krwi, leukopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	zespół rekonstrukcji immunologicznej, nadwrażliwość (na lek)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
niezbyt często	niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny (TSH)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	lipodystrofia (w tym: przerost tkanki tłuszczowej, zwyrodnienie tłuszczowe, zanik tkanki tłuszczowej), hipertrójglicerydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia
niezbyt często	cukrzyca, dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, insulinooporność, zmniejszone stężenie HDL, zwiększony apetyt, polidypsja (nadmierne pragnienie), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	

często	bezsenna
niezbyt często	depresja, stan splątania, dezorientacja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu, sny patologiczne, koszmary nocne, osłabiony popęd płciowy, niepokój ruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, neuropatie obwodowe, zawroty głowy
niezbyt często	omdlenia, drgawki, letarg, parestezje, niedoczulica, utrata smaku, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, ospałość, zaburzenia rytmu aktywności dobowej
<i>Zaburzenia oka</i>	
niezbyt często	zaburzenia widzenia, przekrwienie spojówek, suchość oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, bradykardia zatokowa, częstoskurcz, palpacje
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność, kaszel, krwawienie z nosa, wyciek wodnisty z nosa, podrażnienie gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka
często	wymioty, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, niestrawność, wzdęcia i oddawanie wiatrów
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy we krwi, odbijanie, upośledzenie czucia w jamie ustnej, zapalenie czerwieni warg, suchość warg, język obłożony
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
niezbyt często	zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa i świądowa), świąd
niezbyt często	obrzęk naczyniowy, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, zapalenie skóry, egzema, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie, trądzik, łojotokowe zapalenie skóry, patologiczne zmiany skórne, skóra pergaminowata, suchość skóry, odkładanie się pigmentu w paznokciach

rzadko	rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnson'a
nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	bóle mięśni, martwica kości, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie stawów, bóle stawów, sztywność stawów, bóle kończyn, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu, trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	zaburzenia erekcji, ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	astenia, zmęczenie
niezbyt często	gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, drgawki, zaburzenia czucia, uczucia gorąca, drażliwość, ból, suchość skóry

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z podawaniem kolejnych dawek leku. W przypadku ciężkiej reakcji skórnej należy zapoznać się z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.

W programie klinicznym rozwoju raltegrawiru u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, występowanie wysypki niezależnie od przyczyny było stwierdzane częściej przy stosowaniu schematów zawierających produkt PREZISTA + raltegrawir w porównaniu do schematów z produktem PREZISTA bez raltegrawiru lub z raltegrawirem bez produktu PREZISTA.

Wysypka, która w opinii badacza była związana z lekiem występowała z podobną częstością. Częstości występowania wysypki dostosowanej do ekspozycji (wszystkie przyczyny) wynosiły 10,9, 4,2 i 3,8 na 100 pacjento-lat (PYR), odpowiednio; a dla wysypki związanej z lekiem wynosiły: 2,4, 1,1 i 2,3 na 100 pacjento-lat. Wysypki stwierdzane podczas badań klinicznych miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie skutkowały przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się u pacjentów zakażonych HIV z redystrybucją tkanki tłuszczowej w organizmie (lipodystrofia), obejmującą utratę podskórnej tkanki tłuszczowej na obwodzie i na twarzy, zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej oraz w narządach wewnętrznych, przerostem piersi i nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy szyjno-grzbietowej (tzw. kark bawoli) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metaboliczne

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe wiązało się także ze zmianami metabolicznymi w postaci hipertrójglicydemii, hipercholesterolemii, oporności na insulinę, hiperglikemii i nadmiernej ilości mleczanów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

W przypadku stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia

mięśni i rzadko rhabdomyolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży wykonana została na podstawie analizy danych z 48 tygodni pochodzących z dwóch badań II fazy. W badaniu DELPHI oceniano 80 dzieciom i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, którym podawano produkt PREZISTA w postaci tabletek w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W badaniu ARIEL oceniano 21 dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 10 kg do < 20 kg (16 uczestników z masą od 15 do <20 kg), zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, które otrzymywały produkt PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru oraz innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów w wieku dziecięcym był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U 236 spośród leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz zarówno wyjściową jak i wynikającą z leczenia, niż ci bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano występowania objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu PREZISTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Należy usunąć niewchłoniętą substancję czynną przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, jeśli jest to wskazane. Zasadniczo płukania żołądka nie należy wykonywać po więcej niż 1 godzinie od przedawkowania.

Podanie węgla aktywnego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby dializoterapia mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inhibitory proteazy, kod ATC: J05AE10.

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 ($K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząsteczek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM. Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego 87 μM do > 100 μM .

Oporność

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (> 3 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy) zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Obecnie trwają badania poszukujące czynników, które determinują zmniejszoną wrażliwość na darunawir tych wirusów.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwtretowirusowej (badanie *TITAN* i zbiorcza analiza badań *POWER* 1, 2 i 3 oraz badań *DUET* 1 i 2) wykazały, że wirologiczna odpowiedź na produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w małej dawce była zmniejszona, gdy 3 lub więcej mutacji wiążących się z wytworzeniem oporności (ang. *Resistance-Associated Mutations* - RAMs) na darunawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V i L89V) występowało w momencie rozpoczynania badania lub rozwinęło się podczas terapii.

Zwiększenie wyjściowego parametru krotności zmian (FC – ang. *Fold Change*) EC_{50} darunawiru wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi wirologicznej. Określono dolny i górny margines kliniczny wynoszący odpowiednio 10 i 40. Izolaty z wyjściowym $FC \leq 10$ są wrażliwe; izolaty z $FC > 10$ do 40 wykazują zmniejszoną wrażliwość; izolaty z $FC > 40$ są odporne (patrz Wyniki badań klinicznych).

Wirusy wyizolowane od pacjentów stosujących schemat PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę doświadczających niepowodzenia wirologicznego z odbicia, które były wyjściowo wrażliwe na typranawir, w większości przypadków po leczeniu pozostawały wrażliwe na typranawir.

Najrzadziej, rozwój opornych wirusów HIV obserwuje się u pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu przeciwtretowirusowemu, leczonych po raz pierwszy darunawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy jako niepowodzenia wirologiczne w punktach końcowych badań *ARTEMIS*, *ODIN* i *TITAN*.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=343	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=296	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę N=298
Całkowita liczba niepowodzeń wirologicznych ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Nawroty	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Nieosiągnięta supresja	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe genotypy, rozwijające się mutacje ^b w punkcie końcowym badania, n/N				
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/10	1/60	0/42	6/28
Mutacje RAM dla PI	4/10	7/60	4/42	10/28
Liczba badanych z niepowodzeniem wirologicznym i odpowiednie wyjściowe/końcowe fenotypy, wykazująca utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia, n/N				
PI				
darunawir	0/10	1/58	0/41	3/26
amprenawir	0/10	1/58	0/40	0/22
atazanawir	0/10	2/56	0/40	0/22
indynawir	0/10	2/57	0/40	1/24
lopinawir	0/10	1/58	0/40	0/23
sakwinawir	0/10	0/56	0/40	0/22
typranawir	0/10	0/58	0/41	1/25

^a zgodnie z algorytmem *TLOVR non-IF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirologicznych) w oparciu o HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, z wyjątkiem badania *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopii/ml)

^b listy IAS-USA

Oporność krzyżowa

FC darunawiru był mniejszy niż 10 dla 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) tipranawir, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir. Wśród wirologicznych niepowodzeń badania *ARTEMIS* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy.

Wyniki badań klinicznych

Pacjenci dorośli

Z wynikami badań dotyczących dorosłych pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, można zapoznać się w Charakterystyce Produktu Leczniczego PREZISTA 400 mg tabletki oraz zawiesina doustna 100 mg/ml.

Skuteczność produktu PREZISTA 600 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę u pacjentów, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Dowody skuteczności leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej są oparte na analizie 96 tygodni badania III fazy *TITAN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, ale nieotrzymujących lopinawiru, na analizie 48 tygodni badania III fazy *ODIN* w leczeniu pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej bez mutacji DRV-RAM i na analizach danych z 96 tygodni badań fazy IIb *POWER 1* i *2* u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z wysoką opornością na PI (inhibitory proteazy).

TITAN jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) versus lopinawir/rytonawir (400/100 mg dwa razy na dobę) u dorosłych, poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej, nieotrzymujących dotychczas lopinawiru pacjentów zarażonych HIV-1. W obydwu ramionach badania użyto zoptymalizowanego leczenia podstawowego (*Optimised Background Regimen*, OBR) składającego się z co najmniej 2 leków przeciwwirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy NRTI z lub bez nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy NNRTI).

Tabela poniżej pokazuje dane dotyczące skuteczności z 48 tygodniowej analizy z badania **TITAN**.

TITAN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=298	lopinawir/rtv 400/100 mg dwa razy na dobę + OBR N=297	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

^c NC=F

Skuteczność nie gorszą od komparatora (non inferiority) w odpowiedzi wirologicznej na terapię PREZISTA/rytonawir zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 400 i <50 kopii/ml wykazano (w zdefiniowanym wstępie 12% marginesie non inferiority) w 48 tygodniu zarówno dla populacji ITT oraz OP. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu **TITAN** u 60,4% pacjentów w ramieniu PREZISTA/rtv z poziomem HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 96 tygodniu w porównaniu do 55,2% w ramieniu lopinawir/rtv [różnica: 5,2%, 95% CI (-2,8–13,1)].

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym schematy PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę, versus PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (np. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela). Oba ramiona badania stosowały OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Wyniki	PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę + OBR n=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n=296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% CI przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/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)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)

Z kładem HIV-1 typu B typu AE typu C inne ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

^e Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirologiczna definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia PREZISTA/rytonawir 800/100 mg raz na dobę okazała się niegorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu PREZISTA/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować terapii PREZISTA/rtv 800/100 mg raz na dobę u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM) towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ *cell count* < 100 x 10⁶/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, które porównują produkt PREZISTA podawany w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza schemat zawierający inhibitory proteazy u chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca zestaw leków PI. W obu badaniach zastosowano OBR zawierające co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności produktu PREZISTA po obserwacji 48-tygodniowej i 96-tygodniowej w badaniach POWER 1 i POWER 2 łącznie.

Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2						
Wyniki	Wyniki po 48 tygodniach			Wyniki po 96 tygodniach		
	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	PREZISTA/rtv 600/100 mg dwa razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu
HIV RNA < 50 kopii/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

^c 95% przedziały ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność przeciwretrowirusową i korzystny efekt immunologiczny. Spośród 59 pacjentów, którzy zareagowali całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 47 pacjentów (80% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

Wyjściowy genotyp i FC darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirolologicznych.

Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w 24 tygodniu) na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu* i wyjściowego FC darunawiru oraz stosowania enfuwirtydu (ENF). Według analizy danych z badań POWER i DUET.

Odpowiedź (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 24) %, n/N	Liczba mutacji na początku badania ^a				Wyjściowe FC darunawiru ^b			
	Wszystkie zakresy	0-2	3	≥ 4	Wszystkie zakresy	≤ 10	10-40	> 40
Wszyscy pacjenci	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pacjenci niestosujący wcześniej lub stosujący nie po raz pierwszy ENF	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pacjenci stosujący po raz pierwszy ENF	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Liczba mutacji z listy mutacji związanych ze zmniejszoną odpowiedzią na produkt PREZISTA/rytonawir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, T74P, L76V, I84V lub L89V)

^b parametr krotności zmian (fold change) EC₅₀

Opis badań klinicznych u dzieci i młodzieży

Dowody na skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir u wcześniej leczonych dzieci i młodzieży uzyskano w badaniu fazy II *DELPHI* przeprowadzonym u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do < 18 lat i masie ciała co najmniej 20 kg oraz w badaniu *ARIEL* przeprowadzonym u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała ≥ 15 kg do < 20 kg.

Dzieci i młodzież od 6 do < 18 roku życia

DELPHI jest randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem II fazy mającym na celu ocenę profilu farmakokinetycznego, bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności produktu PREZISTA podawanej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, w grupie 80 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg zakażonych wirusem HIV-1 i poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej. Badani pacjenci otrzymywali produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zalecane dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, patrz punkt 4.2). Odpowiedź wirusologiczna została zdefiniowana, jako spadek ilości wirusowego HIV-1 RNA w osoczu, który wynosił co najmniej 1,0 log₁₀ w stosunku do wartości wyjściowej.

Pacjentom, u których istniało ryzyko przerwania terapii ze względu na nietolerancję doustnego roztworu rytonawiru (np.: smak nie do zaakceptowania), umożliwiono przyjmowanie produktu w formie kapsułek. Spośród 44 pacjentów przyjmujących doustny roztwór rytonawiru, 27 zmieniło roztwór rytonawiru na kapsułki w dawce 100 mg, przekraczając zalecaną dawkę rytonawiru w odniesieniu do masy ciała, bez obserwowalnych zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

DELPHI	
Wyniki w 48 tygodniu	PREZISTA/rytonawir n=80
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	47,5% (38)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do	147

wartości wyjściowej ^b	
----------------------------------	--

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Zgodnie z restrykcyjnym algorytmem niepowodzeń pochodzenia nie-wirusowego TLOVR, u 24 (30,0%) pacjentów odnotowano niepowodzenie w terapii z przyczyn wirusologicznych, w tym u 17 (21,3%) pacjentów nastąpił nawrót choroby, a 7 (8,8%) pacjentów nie zareagowało na leczenie.

Dzieci w wieku od 3 do < 6 lat

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję oraz skuteczność terapii PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u 21 poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała od 10 kg do < 20 kg oceniano w otwartym badaniu Fazy II, *ARIEL*. Pacjenci otrzymywali dostosowany do masy ciała schemat leczenia, pacjenci o masie ciała od 10 kg do < 15 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 25/3 mg/kg dwa razy na dobę a pacjenci o masie ciała od 15 kg do < 20 kg otrzymywali darunawir/rytonawir w dawce 375/50 mg dwa razy na dobę. U otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 16 pacjentów o masie ciała 15 kg do < 20 kg oraz 5 pacjentów o masie ciała od 10 kg do < 15 kg, oceniano w tygodniu 48 odpowiedź wirusologiczną określaną jako odsetek pacjentów z potwierdzoną wiremią < 50 kopii/ml HIV-1 RNA (zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała patrz punkt 4.2).

ARIEL		
Wyniki w 48 tygodniu	PREZISTA/rytonawir	
	od 10 kg do < 15 kg n=5	od 15 kg do < 20 kg n=16
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
Procentowa zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	4	4
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej ^b	16	241

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia

Nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania produktu u dzieci z masą ciała poniżej 15 kg ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności.

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu PREZISTA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności w dopuszczonym wskazaniu, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. *Paediatric Investigation Plan*) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i chorych zakażonych HIV-1. Biodostępność darunawiru była większa u chorych zakażonych wirusem HIV niż u osób zdrowych. Zwiększoną ekspozycję na darunawir u pacjentów zakażonych HIV-1 w porównaniu z osobami zdrowymi można wyjaśnić większym stężeniem kwaśnej glikoproteiny α_1 (ang. alpha-1-acid glycoprotein, AAG) u chorych zakażonych wirusem HIV-1, powodującym większe wiązanie z AAG osocza i przez to większe stężenie w osoczu.

Darunawir jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A. Rytonawir hamuje CYP3A, zwiększając przez to istotnie stężenie darunawiru w osoczu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym darunawir jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności małych dawek rytonawiru jest z reguły osiągane w ciągu 2,5 do 4,0 godzin.

Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37% i wzrasta do około 82% w obecności 100 mg rytonawiru stosowanego dwa razy na dobę. Całkowity potęgujący wpływ rytonawiru wywołuje około 14-krotny wzrost ogólnej ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

Po podaniu na czczo względna biodostępność darunawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest o 30% niższa w porównaniu z podaniem podczas posiłku. Zatem tabletki PREZISTA powinny być przyjmowane z rytonawirem i pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir.

Dystrybucja

Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 .

Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła $88,1 \pm 59,0$ l (średnia $\pm$ OS) i ulegała zwiększeniu do $131 \pm 49,9$ l (średnia $\pm$ OS) w obecności rytonawiru stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem po podaniu jednorazowej dawki (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Eliminacja

Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w moczu i w kale wykrywa się odpowiednio około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w moczu i w kale odpowiednio 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 74 dzieci i młodzieży, w wieku od 6 do 17 lat i masie ciała wynoszącej co najmniej 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Dane farmakokinetyczne dotyczące zastosowaniu darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem w grupie 14 dzieci, w wieku od 3 do < 6 lat i masie ciała wynoszącej od 15 kg do < 20 kg, poddanych wcześniej leczeniu przeciwretrowirusowemu wykazały, że podane dawki PREZISTA/rytonawir obliczone w oparciu o masę ciała pacjenta, doprowadziły do osiągnięcia dostępności biologicznej darunawiru

porównywalnej z dostępnością biologiczną obserwowaną u pacjentów dorosłych otrzymujących produkt PREZISTA/rytonawir w dawce 600/100 mg, dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n=12, wiek $\geq$ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona ilość danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Płeć

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) wśród kobiet zakażonych wirusem HIV w porównaniu do mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n=20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem 600/100 mg dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa C wg skali Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów. W badaniach toksyczności przy kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni jako narządy docelowe działania leku wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włókienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych przy ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w przypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru

w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików oraz podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch obronny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Wpływ ten może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U młodych szczurów otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami u niektórych zwierząt. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu pomiędzy 5 a 11 dniem życia były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo z niedojrzałości układu enzymatycznego biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów przy podawaniu darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Ze względu na niejednoznaczność danych opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt PREZISTA w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielkie znaczenie w przypadku ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC) wynosiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) w porównaniu z ekspozycjami zaobserwowanymi u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej. Podawanie darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca). Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Ames), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrodrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 160 ml, wykonana z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 60 tabletek.
Jedna butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 luty 2007.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 luty 2009.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

PREZISTA zawiesina doustna
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

PREZISTA tabletki
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04010 Borgo San Michele
Latina
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych <oraz planie monitorowania skuteczności>, zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
 - w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
 - na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE PUDEŁKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każdy ml zawiesiny zawiera 100 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu parahydroksybenzoesan metylu (E219).
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
Butelka 200 ml
Opakowanie zawiera pipetę dozującą o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Przed zastosowaniem wstrząsnąć energicznie butelką.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

prezista 100 mg/ml

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 100 mg/ml zawiesina doustna
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każdy ml zawiesiny zawiera 100 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Zawiera sodu parahydroksybenzoesan metylu (E219).
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
200 ml

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Przed zastosowaniem wstrząsnąć energicznie butelką.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletką powlekana zawiera 75 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

480 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

prezista 75 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

240 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

prezista 150 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 300 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

120 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

prezista 300 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane
darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

prezista 400 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE PUDEŁKA/BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane
Darunawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg darunawiru (w postaci etanolanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/380/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

prezista 600 mg

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA zawiesina doustna 100 mg/ml

Darunawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 lat i o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV, które były już leczone innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciwretrowirusowych. Dlatego należy przeczytać ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub informacja dotycząca przepisanych leków.

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir;
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>pimozyd</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
<i>alkaloidy sporyszu</i> takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergonowina</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migreny i bólu głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>chinidyna</i> oraz <i>lidokaina</i> podawana ogólnoustrojowo	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> oraz <i>symwastatyna</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV i nie zmniejsza ryzyka przekazania wirusa kolejnym osobom poprzez kontakty seksualne lub zakażoną krew. Dlatego należy bezwzględnie zachować wszelkie odpowiednie środki ostrożności.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U pacjentów przyjmujących lek PREZISTA może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lub więcej lat. Pacjenci należący do tej grupy wiekowej powinni skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi siedmioma punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np.: powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przebytymi zakażeniami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Należy poinformować lekarza o jakichkolwiek zaobserwowanych **zmianach dotyczących tkanki tłuszczowej**. U pacjentów przyjmujących kombinację leków przeciwretrowirusowych może dochodzić do przyrostu, spadku lub zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np.: używanych w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów.

Inne leki i PREZISTA

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektórych leków **nie wolno** łączyć z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek PREZISTA można łączyć z lekami przeciw zakażeniu HIV należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z niektórymi inhibitorami proteazy. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych);
- *deksametazonu* (steroid);
- *efawirenzu* (zakażenia HIV-1);
- *telaprewiru, boceprewiru* (zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *felodypiny, nifedypiny, nikardypiny* (leków naskórowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *warfaryny* (lek przeciwzakrzepowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków; może być konieczne wykonanie badań krwi;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zaiscia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *prawastatyny, atorwastatyny, rozuwastatyny* (leków zmniejszających stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń tkanki mięśniowej - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, takrolimus, sirolimus* (leków oddziałujących na układ odpornościowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków - lekarz może zalecić dodatkowe badania;
- *flutikazonu, budezonidu* (leków stosowanych w leczeniu astmy); stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lomefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *ketokonazolu, itraconazolu, klotrimazolu* (leków przeciwgrzybiczych). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyryny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *paroksetyny, sertraliny* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *metadonu*;
- *leków uspokajających* (np.: midazolamu w postaci iniekcji);
- *karbamazepiny* (leku zapobiegającego drgawkom lub stosowanego w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (lek przeciw dninie);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym).

PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz rozdział 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub karmieniu piersią należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne lub karmiące piersią nie mogą przyjmować leku PREZISTA bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety zakażone HIV nie mogą karmić piersią, ponieważ może dojść do zakażenia HIV dziecka poprzez mleko kobiece i nie są znane skutki działania leku na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Zawiesina doustna PREZISTA zawiera sodu parahydroksybenzesan metylu. U niektórych osób może to powodować wystąpienie reakcji alergicznej (czasem opóźnionej).

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem PREZISTA nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kg

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej).

Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile leku PREZISTA zawiesina doustna oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko.

Masa ciała	Jedna dawka leku PREZISTA to:	Jedna dawka rytonawiru to:
od 15 do 30 kilogramów	380 miligramów (3,8 mililitrów)	50 mg (0,6 mililitrów)
od 30 do 40 kilogramów	460 miligramów (4,6 mililitrów)	60 mg (0,8 mililitrów)
od 40 kilogramów	600 miligramów (6 mililitrów)	100 mg (1,2 mililitrów)

^a z rytonawirem w postaci roztworu doustnego: 80 mg/ml

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kilogramów:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę. Jedną dawkę należy przyjąć rano, a drugą wieczorem.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Typowa dawka leku PREZISTA wynosi 800 mg raz na dobę.

Należy przyjmować lek PREZISTA codziennie i zawsze razem z rytonawirem w dawce 100 mg oraz z jedzeniem. Lek PREZISTA nie daje pożądanego efektu terapeutycznego, gdy podawany jest bez rytonawiru i bez jedzenia. Należy zjeść posiłek lub przekąsić coś do 30 minut przed przyjęciem leku PREZISTA i rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia.

Nawet w przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.
- LUB
- 800 mg leku PREZISTA jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

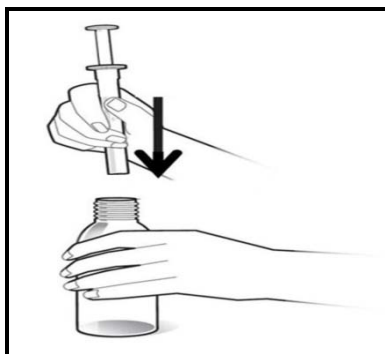
Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.

Instrukcja stosowania

W celu dokładnego odmierzenia dawki należy użyć pipety dołączonej do opakowania:

1. Przed użyciem wstrząsnąć energicznie butelką.
2. Otworzyć butelkę leku PREZISTA zawieszina doustna przyciskając plastikową zakrętkę i obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
3. Włożyć maksymalnie pipetę do butelki.



4. Pociągnąć tłoczek, tak aby górna krawędź cylindra wskazywała zaleconą przez lekarza dawkę leku.
5. Przyjęcie dawki leku PREZISTA. Należy włożyć koniec pipety dozującej do ust. Wcisnąć tłoczek i następnie połknąć zawiesinę.
6. Zamknąć butelkę zakrętką po użyciu i przechowywać lek PREZISTA zawieszina doustna zgodnie z zaleceniami w punkcie 5 poniżej.
7. Po każdym użyciu usunąć tłoczek z cylindra pipety, przepłukać obie części wodą i pozostawić do wyschnięcia.
8. Po wyschnięciu złożyć z pipetą i przechowywać razem z butelką leku PREZISTA.

Nie należy używać załączonej pipety do innych leków.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pacjent przyjmuje lek PREZISTA dwa razy na dobę a pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zawiesinę. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli pacjent przyjmuje lek PREZISTA raz na dobę a pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 12 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zawiesinę. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 12 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leczenie zakażenia wirusem HIV prowadzi do lepszego samopoczucia, jednakże nawet w przypadku

wystąpienia poprawy nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W leczeniu infekcji wirusem HIV nie łatwo jest zidentyfikować działania niepożądane wywołane przez lek PREZISTA i odróżnić je od skutków działania innych przyjmowanych leków czy skutków samej infekcji wirusowej.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;
- zmiany zachodzące w ciele związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej, zmiany w wynikach badań krwi takich jak: cholesterol;
- wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- atak serca, ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybka lub wolna akcja serca, palpacje;
- omdlenia, napady padaczki, zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zmiany lub utrata smaku, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, katar, podrażnienie gardła;
- stan zapalny trzustki, żołądka, warg lub jamy ustnej, ból w jamie ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość jamy ustnej lub warg, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie, język obłożony;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, sucha lub łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach, chorobowe zmiany skórne;
- bóle mięśni, kurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- cukrzyca, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększony apetyt, zmniejszony apetyt, zwiększone pragnienie,
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaburzenia widzenia, zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, złe samopoczucie, drgawki, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;

- choroby wątroby takie jak: zapalenie wątroby;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, uczucie zagubienia lub dezorientacji, niepokój, zmiany nastroju, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego, niepokój ruchowy;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia cukru we krwi, zwiększenie aktywności insuliny we krwi.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co PREZISTA obejmują:

- zwiększone stężenie cukru we krwi i zaostrzenie cukrzycy;
- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie;
- zmiany sylwetki związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej. Polega ona na ogół na utracie tkanki tłuszczowej w okolicy nóg, rąk i twarzy, zwiększeniu ilości tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej i na narządach wewnętrznych, powiększeniu piersi oraz nagromadzeniu tkanki tłuszczowej na karku (kark bawoli). Przyczyny i długofalowe skutki zdrowotne tych zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Unikać ekspozycji na nadmierne ciepło.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda mililitr zawiesiny zawiera 100 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, sodu karmeloza, kwas cytrynowy jednowodny, sukraloza, aromat truskawkowy, aromat maskujący, sodu parahydroksybenzoesan metylu (E219), kwas solny (do stabilizacji pH), woda oczyszczona.

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Nieprzezroczysta zawiesina w kolorze białym do szaro-białego.

Zawiesina znajduje się w butelce ze szkła oranżowego o pojemności 200 ml, zamkniętej polipropylenową nakrętką zabezpieczającą butelkę przed otwarciem przez dzieci z dołączoną pipetą dozującą z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml. W szyjce butelki umieszczono wkładkę z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) ułatwiającą użycie pipety dozującej. Nie należy używać załączonej pipety do innych leków.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg i 600 mg.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel.: +36 23 513 858

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
Corp A2, etaj 5
București 013714 - RO
Tel: +40 21 2 071 800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 75 mg tabletki powlekane Darunawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA to lek przeciwtretowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 lat i o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV, które były już leczone innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciwtretowirusowych. Dlatego należy przeczytać ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub informacja dotycząca przepisanych leków.

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>pimozyd</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
<i>alkaloidy sporyszu</i> takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergonowina</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migreny i bólu głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>chinidyna</i> oraz <i>lidokaina</i> podawana ogólnoustrojowo	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> oraz <i>symwastatyna</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syildenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV i nie zmniejsza ryzyka przekazania wirusa kolejnym osobom poprzez kontakty seksualne lub zakażoną krew. Dlatego należy bezwzględnie zachować wszelkie odpowiednie środki ostrożności.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U pacjentów przyjmujących lek PREZISTA może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lub więcej lat. Pacjenci należący do tej grupy wiekowej powinni skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi siedmioma punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np.: powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przebytymi zakażeniami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Należy poinformować lekarza o jakichkolwiek zaobserwowanych **zmianach dotyczących tkanki tłuszczowej**. U pacjentów przyjmujących kombinację leków przeciwretrowirusowych może dochodzić do przyrostu, spadku lub zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np.: używanych w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów.

Inne leki i PREZISTA

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektórych leków **nie wolno** kojarzyć z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z niektórymi inhibitorami proteazy. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych),
- *deksametazonu* (steroid),
- *efawirenu* (zakażenia HIV-1),
- *telaprewiru, boceprewiru* (zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *felodypiny, nifedypiny, nikardypiny* (leków naskórowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *warfaryny* (lek przeciwzakrzepowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków; może być konieczne wykonanie badań krwi;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *prawastatyny, atorwastatyny, rozuwastatyny* (leków zmniejszających stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń tkanki mięśniowej - lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, takrolimus, sirolimus* (leków oddziałujących na układ odpornościowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków - lekarz może zalecić dodatkowe badania;
- *flutikazonu, budezonidu* (leków stosowanych w leczeniu astmy); stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy)
- *artemeteru/lomefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *ketokonazolu, itraconazolu, klotrimazolu* (leków przeciwgrzybiczych). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyryny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *paroksetyny, sertraliny* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *metadonu*;
- *leków uspokajających* (np.: midazolamu w postaci iniekcji);
- *karbamazepiny* (leku zapobiegającego drgawkom lub stosowanego w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (lek przeciw dnie);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym).

PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz rozdział 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub karmieniu piersią należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne lub karmiące piersią nie mogą przyjmować leku PREZISTA bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety zakażone HIV nie mogą karmić piersią, ponieważ może dojść do zakażenia HIV dziecka poprzez mleko kobiece i nie są znane skutki działania leku na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem PREZISTA nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kg

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej).

Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku PREZISTA oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. Ze względu na fakt, że w sprzedaży dostępne są tabletki leku wykazujące różną siłę działania, lekarz przepisze odpowiednią kombinację w celu uzyskania właściwej dawki leku PREZISTA. Dostępny jest także lek PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej. Lekarz prowadzący oceni, która postać leku PREZISTA - tabletki czy zawiesina doustna jest odpowiednia dla dziecka.

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku PREZISTA + 50 miligramów rytonawiru
30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku PREZISTA + 60 miligramów rytonawiru
powyżej 40 kilogramów	600 miligramów leku PREZISTA + 100 miligramów rytonawiru

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kilogramów:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę. Jedną dawkę należy przyjąć rano, a drugą wieczorem.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku PREZISTA, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 75 mg leku. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku PREZISTA zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę. W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA o mocy 400 mg.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku PREZISTA rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku PREZISTA wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA 75 mg i 150 mg, tabletki, oraz zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leczenie zakażenia wirusem HIV prowadzi do lepszego samopoczucia, jednakże nawet w przypadku wystąpienia poprawy nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W leczeniu infekcji wirusem HIV nie łatwo jest zidentyfikować działania niepożądane wywołane przez lek PREZISTA i odróżnić je od skutków działania innych przyjmowanych leków czy skutków samej infekcji wirusowej.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;

- zmiany zachodzące w ciele związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej, zmiany w wynikach badań krwi takich jak: cholesterol;
- wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świad. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- atak serca, ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybka lub wolna akcja serca, palpitacje;
- omdlenia, napady padaczki, zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zmiany lub utrata smaku, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, katar, podrażnienie gardła;
- stan zapalny trzustki, żołądka, warg lub jamy ustnej, ból w jamie ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość jamy ustnej lub warg, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie, język obłożony;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, sucha lub łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach, chorobowe zmiany skórne;
- bóle mięśni, kurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- cukrzyca, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększony apetyt, zmniejszony apetyt, zwiększone pragnienie,
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaburzenia widzenia, zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, złe samopoczucie, drgawki, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- choroby wątroby takie jak: zapalenie wątroby;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, uczucie zagubienia lub dezorientacji, niepokój, zmiany nastroju, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego, niepokój ruchowy;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia cukru we krwi, zwiększenie aktywności insuliny we krwi.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co PREZISTA obejmują:

- zwiększone stężenie cukru we krwi i zaostrzenie cukrzycy;
- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie;
- zmiany sylwetki związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej. Polega ona na ogół na utracie tkanki tłuszczowej w okolicy nóg, rąk i twarzy, zwiększeniu ilości tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej i na narządach wewnętrznych, powiększeniu piersi oraz nagromadzeniu tkanki tłuszczowej na karku (kark bawoli). Przyczyny i długofalowe skutki zdrowotne tych zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletką zawiera 75 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk.

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Białe, owalne tabletki powlekane z napisem TMC po jednej stronie, 75 po drugiej stronie. 480 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 150 mg, 300 mg, 400 mg i 600 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel.: +36 23 513 858

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
Corp A2, etaj 5
București 013714 - RO
Tel: +40 21 2 071 800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Ísland

Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 150 mg tabletki powlekane Darunawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 lat i o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV, które były już leczone innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciwretrowirusowych. Dlatego należy przeczytać ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub informacja dotycząca przepisanych leków.

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>pimozyd</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
<i>alkaloidy sporyszu</i> takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergonowina</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migreny i bólu głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>chinidyna</i> oraz <i>lidokaina</i> podawana ogólnoustrojowo	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> oraz <i>symwastatyna</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV i nie zmniejsza ryzyka przekazania wirusa kolejnym osobom poprzez kontakty seksualne lub zakażoną krew. Dlatego należy bezwzględnie zachować wszelkie odpowiednie środki ostrożności.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U pacjentów przyjmujących lek PREZISTA może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lub więcej lat. Pacjenci należący do tej grupy wiekowej powinni skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi siedmioma punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np.: powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przebytymi zakażeniami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Należy poinformować lekarza o jakichkolwiek zaobserwowanych **zmianach dotyczących tkanki tłuszczowej**. U pacjentów przyjmujących kombinację leków przeciwretrowirusowych może dochodzić do przyrostu, spadku lub zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np.: używanych w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów.

Inne leki i PREZISTA

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektórych leków **nie wolno** kojarzyć z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z niektórymi inhibitorami proteazy. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych),
- *deksametazonu* (steroid),
- *efawirenu* (zakażenia HIV-1),
- *telaprewiru, boceprewiru* (zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *felodypiny, nifedypiny, nikardypiny* (leków naskórowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *warfaryny* (lek przeciwzakrzepowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków; może być konieczne wykonanie badań krwi;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zaiscia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *prawastatyny, atorwastatyny, rozuwastatyny* (leków zmniejszających stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń tkanki mięśniowej -lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, takrolimus, sirolimus* (leków oddziałujących na układ odpornościowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków - lekarz może zalecić dodatkowe badania;
- *flutikazonu, budesonidu* (leków stosowanych w leczeniu astmy); stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy)
- *artemeteru/lomefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *ketokonazolu, itrakonazolu, klotrimazolu* (leków przeciwgrzybiczych). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyryny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *paroksetyny, sertraliny* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *metadonu*;
- *leków uspokajających* (np.: midazolamu w postaci iniekcji);
- *karbamazepiny* (leku zapobiegającego drgawkom lub stosowanego w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (lek przeciw dnio);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym).

PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz rozdział 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub karmieniu piersią należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne lub karmiące piersią nie mogą przyjmować leku PREZISTA bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety zakażone HIV nie mogą karmić piersią, ponieważ może dojść do zakażenia HIV dziecka poprzez mleko kobiece i nie są znane skutki działania leku na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem PREZISTA nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kg

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej).

Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku PREZISTA oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. Ze względu na fakt, że w sprzedaży dostępne są tabletki leku wykazujące różną siłę działania, lekarz przepisze odpowiednią kombinację w celu uzyskania właściwej dawki leku PREZISTA. Dostępny jest także lek PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej. Lekarz prowadzący oceni, która postać leku PREZISTA - tabletki czy zawiesina doustna jest odpowiednia dla dziecka.

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku PREZISTA + 50 miligramów rytonawiru
30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku PREZISTA + 60 miligramów rytonawiru
powyżej 40 kilogramów	600 miligramów leku PREZISTA + 100 miligramów rytonawiru

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kilogramów:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę. Jedną dawkę należy przyjąć rano, a drugą wieczorem.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku PREZISTA, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 150 mg leku. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku PREZISTA zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę. W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA o mocy 400 mg.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku PREZISTA rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować 600 mg leku PREZISTA wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA 75 mg i 150 mg, tabletki, oraz zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leczenie zakażenia wirusem HIV prowadzi do lepszego samopoczucia, jednakże nawet w przypadku wystąpienia poprawy nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W leczeniu infekcji wirusem HIV nie łatwo jest zidentyfikować działania niepożądane wywołane przez lek PREZISTA i odróżnić je od skutków działania innych przyjmowanych leków czy skutków samej infekcji wirusowej.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;

- zmiany zachodzące w ciele związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej, zmiany w wynikach badań krwi takich jak: cholesterol;
- wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Niezbýt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- atak serca, ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybka lub wolna akcja serca, palpitacje;
- omdlenia, napady padaczki, zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zmiany lub utrata smaku, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, katar, podrażnienie gardła;
- stan zapalny trzustki, żołądka, warg lub jamy ustnej, ból w jamie ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość jamy ustnej lub warg, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie, język obłożony;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, sucha lub łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach, chorobowe zmiany skórne;
- bóle mięśni, kurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- cukrzyca, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększony apetyt, zmniejszony apetyt, zwiększone pragnienie;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaburzenia widzenia, zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, złe samopoczucie, drgawki, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- choroby wątroby takie jak: zapalenie wątroby;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, uczucie zagubienia lub dezorientacji, niepokój, zmiany nastroju, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego, niepokój ruchowy;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia cukru we krwi, zwiększenie aktywności insuliny we krwi.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co PREZISTA obejmują:

- zwiększone stężenie cukru we krwi i zaostrzenie cukrzycy;
- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie;
- zmiany sylwetki związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej. Polega ona na ogół na utracie tkanki tłuszczowej w okolicy nóg, rąk i twarzy, zwiększeniu ilości tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej i na narządach wewnętrznych, powiększeniu piersi oraz nagromadzeniu tkanki tłuszczowej na karku (kark bawoli). Przyczyny i długofalowe skutki zdrowotne tych zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletki zawiera 150 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk.

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Białe, owalne tabletki powlekane z napisem TMC po jednej stronie, 150 po drugiej stronie. 240 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 300 mg, 400 mg i 600 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel.: +36 23 513 858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
Corp A2, etaj 5
București 013714 - RO
Tel: +40 21 2 071 800

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalan tie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 300 mg tabletki powlekane Darunawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 lat i o masie ciała powyżej 15 kg, zakażonych wirusem HIV, które były już leczone innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciwretrowirusowych. Dlatego należy przeczytać ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub informacja dotycząca przepisanych leków.

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>pimozyd</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
<i>alkaloidy sporyszu</i> takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergonowina</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migreny i bólu głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>chinidyna</i> oraz <i>lidokaina</i> podawana ogólnoustrojowo	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> oraz <i>symwastatyna</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV i nie zmniejsza ryzyka przekazania wirusa kolejnym osobom poprzez kontakty seksualne lub zakażoną krew. Dlatego należy bezwzględnie zachować wszelkie odpowiednie środki ostrożności.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U pacjentów przyjmujących lek PREZISTA może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasilona) może występować częściej u pacjentów stosujących lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lub więcej lat. Pacjenci należący do tej grupy wiekowej powinni skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi siedmioma punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np.: powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przebytymi zakażeniami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Należy poinformować lekarza o jakichkolwiek zaobserwowanych **zmianach dotyczących tkanki tłuszczowej**. U pacjentów przyjmujących kombinację leków przeciwretrowirusowych może dochodzić do przyrostu, spadku lub zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np.: używanych w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów.

Inne leki i PREZISTA

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektórych leków **nie wolno** kojarzyć z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z niektórymi inhibitorami proteazy. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych),
- *deksametazonu* (steroid),
- *efawirenu* (zakażenia HIV-1),
- *telaprewiru, boceprewiru* (zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *felodypiny, nifedypiny, nikardypiny* (leków naskórowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *warfaryny* (lek przeciwzakrzepowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków; może być konieczne wykonanie badań krwi;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zaiscia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *prawastatyny, atorwastatyny, rozuwastatyny* (leków zmniejszających stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń tkanki mięśniowej -lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, takrolimus, sirolimus* (leków oddziałujących na układ odpornościowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków - lekarz może zalecić dodatkowe badania;
- *flutikazonu, budesonidu* (leków stosowanych w leczeniu astmy); stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lomefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *ketokonazolu, itrakonazolu, klotrimazolu* (leków przeciwgrzybiczych). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyryny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *paroksetyny, sertraliny* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *metadonu*;
- *leków uspokajających* (np.: midazolamu w postaci iniekcji);
- *karbamazepiny* (leku zapobiegającego drgawkom lub stosowanego w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (lek przeciw dnio);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym).

PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz rozdział 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub karmieniu piersią należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne lub karmiące piersią nie mogą przyjmować leku PREZISTA bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety zakażone HIV nie mogą karmić piersią, ponieważ może dojść do zakażenia HIV dziecka poprzez mleko kobiece i nie są znane skutki działania leku na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Tabletki PREZISTA zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem PREZISTA nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku PREZISTA, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 300 mg leku. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku PREZISTA zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę. W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA o mocy 400 mg.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować dwie tabletki po 300 mg rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować dwie tabletki po 300 mg wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA 75 mg i 150 mg, tabletki, oraz zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 15 kg

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała (patrz tabela poniżej).

Dawka ta nie może przekraczać dawki zalecanej dla pacjentów dorosłych, która wynosi 600 mg dla leku PREZISTA i 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Lek PREZISTA w dawce 600 mg przyjmowany z 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę może być stosowany u dzieci ważących co najmniej 40 kilogramów.

Lekarz poinformuje o tym, ile tabletek leku PREZISTA oraz rytonawiru (kapsułki, tabletki lub roztwór) musi przyjmować dziecko. W sprzedaży dostępne są tabletki o niższej mocy, dzięki czemu możliwe jest odpowiednie zaprojektowanie przez lekarza dawkowania dla dzieci, których masa ciała wynosi poniżej 40 kg. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu kombinacji różnych dawek tabletek. Dostępny jest także lek PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej. Lekarz prowadzący oceni, która postać leku PREZISTA - tabletki czy zawiesina doustna jest odpowiednia dla dziecka.

Masa ciała:	Jedna dawka wynosi:
15 do 30 kilogramów	375 miligramów leku PREZISTA + 50 miligramów rytonawiru
30 do 40 kilogramów	450 miligramów leku PREZISTA + 60 miligramów rytonawiru
powyżej 40 kilogramów	600 miligramów leku PREZISTA + 100 miligramów rytonawiru

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci w wieku 3 lat powyżej, ważących co najmniej 15 kilogramów:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z rytonawirem. Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę. Jedną dawkę należy przyjąć rano, a drugą wieczorem.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leczenie zakażenia wirusem HIV prowadzi do lepszego samopoczucia, jednakże nawet w przypadku wystąpienia poprawy nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W leczeniu infekcji wirusem HIV nie łatwo jest zidentyfikować działania niepożądane wywołane przez lek PREZISTA i odróżnić je od skutków działania innych przyjmowanych leków czy skutków samej infekcji wirusowej.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;
- zmiany zachodzące w ciele związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej, zmiany w wynikach badań krwi takich jak: cholesterol;
- wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegraviru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Niezbyst częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- atak serca, ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybka lub wolna akcja serca, palpacje;
- omdlenia, napady padaczki, zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zmiany lub utrata smaku, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, katar, podrażnienie gardła;
- stan zapalny trzustki, żołądka, warg lub jamy ustnej, ból w jamie ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość jamy ustnej lub warg, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie, język obłożony;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, sucha lub łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach, chorobowe zmiany skórne;
- bóle mięśni, kurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- cukrzyca, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększony apetyt, zmniejszony apetyt, zwiększone pragnienie;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaburzenia widzenia, zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, złe samopoczucie, drgawki, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- choroby wątroby takie jak: zapalenie wątroby;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, uczucie zagubienia lub dezorientacji, niepokój, zmiany nastroju, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego, niepokój ruchowy;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia cukru we krwi, zwiększenie aktywności insuliny we krwi.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co PREZISTA obejmują:

- zwiększone stężenie cukru we krwi i zaostrzenie cukrzycy;
- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie;
- zmiany sylwetki związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej. Polega ona na ogół na utracie tkanki tłuszczowej w okolicy nóg, rąk i twarzy, zwiększeniu ilości tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej i na narządach wewnętrznych, powiększeniu piersi oraz nagromadzeniu tkanki

tłuszczowej na karku (kark bawoli). Przyczyny i długofalowe skutki zdrowotne tych zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletką zawiera 300 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokryształiczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk, żółcień pomarańczową FCF (E110).

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Pomarańczowe, owalne tabletki powlekane z napisem TMC114 po jednej stronie, 300MG po drugiej stronie. 120 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 150 mg, 400 mg i 600 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliša 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel.: +36 23 513 858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
Corp A2, etaj 5
București 013714 - RO
Tel: +40 21 2 071 800

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 400 mg tabletki powlekane Darunawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA to lek przeciwretrowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA 400 mg stosowany jest w leczeniu osób dorosłych zakażonych wirusem HIV oraz

- które wcześniej nie były leczone żadnymi innymi lekami przeciwretrowirusowymi.
- u niektórych pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz to ustali)

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciwretrowirusowych. Dlatego należy przeczytać ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub informacja dotycząca przepisanych leków.

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir.

- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>pimozyd</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
<i>alkaloidy sporyszu</i> takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergonowina</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migreny i bólu głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>chinidyna</i> oraz <i>lidokaina</i> podawana ogólnoustrojowo	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> oraz <i>symwastatyna</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV i nie zmniejsza ryzyka przekazania wirusa kolejnym osobom poprzez kontakty seksualne lub zakażoną krew. Dlatego należy bezwzględnie zachować wszelkie odpowiednie środki ostrożności.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U pacjentów przyjmujących lek PREZISTA może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasiloną) może występować częściej u pacjentów stosujących lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Lek PREZISTA 400 mg nie jest lekiem przeznaczonym dla dzieci i młodzieży, gdyż nie badano go u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lub więcej lat. Pacjenci należący do tej grupy wiekowej powinni skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi siedmioma punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np.: powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przebytymi zakażeniami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Należy poinformować lekarza o jakichkolwiek zaobserwowanych **zmianach dotyczących tkanki tłuszczowej**. U pacjentów przyjmujących kombinację leków przeciwretrowirusowych może dochodzić do przyrostu, spadku lub zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np.: używanych w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwretrowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów.

Inne leki i PREZISTA

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektórych leków **nie wolno** kojarzyć z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV należącymi do innej grupy [np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z niektórymi inhibitorami proteazy. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu*, *fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych),
- *deksametazonu* (steroid),

- *efawirenzu* (zakażenia HIV-1),
- *telaprewiru, boceprewiru* (zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *felodypiny, nifedypiny, nikardypiny* (leków naskórowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *warfaryny* (lek przeciwzakrzepowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków; może być konieczne wykonanie badań krwi;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *prawastatyny, atorwastatyny, rozuwastatyny* (leków zmniejszających stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń tkanki mięśniowej -lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, takrolimus, sirolimus* (leków oddziałujących na układ odpornościowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków - lekarz może zalecić dodatkowe badania;
- *flutikazonu, budezonidu* (leków stosowanych w leczeniu astmy); stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lomefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *ketokonazolu, itrakonazolu, klotrimazolu* (leków przeciwgrzybiczych). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *paroksetyny, sertraliny* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych);
- *metadonu*;
- *leków uspokajających* (np.: midazolamu w postaci iniekcji);
- *karbamazepiny* (leku zapobiegającego drgawkom lub stosowanego w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólu);
- *kolchicyny* (lek przeciw dnio);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym).

PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz rozdział 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub karmieniu piersią należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne lub karmiące piersią nie mogą przyjmować leku PREZISTA bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety zakażone HIV nie mogą karmić piersią, ponieważ może dojść do zakażenia HIV dziecka poprzez mleko kobiece i nie są znane skutki działania leku na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Tabletki PREZISTA zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem PREZISTA nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA 400 mg.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej nie przyjmowali leków przeciwwirusowych (lekarz prowadzący to określi)

Typowa dawka leku PREZISTA wynosi 800 mg (2 tabletki zawierające po 400 mg leku PREZISTA każda) raz na dobę.

Należy przyjmować lek PREZISTA codziennie i zawsze razem z rytonawirem w dawce 100 mg oraz z jedzeniem. Lek PREZISTA nie daje pożądanego efektu terapeutycznego, gdy podawany jest bez rytonawiru i bez jedzenia. Należy zjeść posiłek lub przekąsić coś do 30 minut przed przyjęciem leku PREZISTA i rytonawiru. Rodzaj pokarmu nie ma tutaj znaczenia.

Nawet w przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować jednocześnie dwie tabletki po 400 mg raz na dobę (codziennie).
- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmem.
- Tabletki połykać popijając wodą lub mlekiem.
- Przyjmować inne leki przeciwko wirusowi HIV w skojarzeniu z lekiem PREZISTA i rytonawirem zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Lek PREZISTA zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Dawkowanie u dorosłych, którzy wcześniej przyjmowali leki przeciwwirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę.

LUB

- 600 mg (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku PREZISTA zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Dawkowanie u dzieci od 3 roku życia, ważących co najmniej 15 kilogramów

Dzieci od 3 roku życia, ważące co najmniej 15 kilogramów wymagają innego schematu dawkowania

leku PREZISTA, który nie może być podawany za pomocą tabletek 400 mg. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 12 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 12 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leczenie zakażenia wirusem HIV prowadzi do lepszego samopoczucia, jednakże nawet w przypadku wystąpienia poprawy nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W leczeniu infekcji wirusem HIV nie łatwo jest zidentyfikować działania niepożądane wywołane przez lek PREZISTA i odróżnić je od skutków działania innych przyjmowanych leków czy skutków samej infekcji wirusowej.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;
- zmiany zachodzące w ciele związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej, zmiany w wynikach badań krwi takich jak: cholesterol;
- wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- atak serca, ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybka lub wolna akcja serca, palpacje;
- omdlenia, napady padaczki, zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zmiany lub utrata smaku, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, katar, podrażnienie gardła;
- stan zapalny trzustki, żołądka, warg lub jamy ustnej, ból w jamie ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość jamy ustnej lub warg, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie, język obłożony;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, sucha lub łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach, chorobowe zmiany skórne;
- bóle mięśni, kurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- cukrzyca, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększony apetyt, zmniejszony apetyt, zwiększone pragnienie;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaburzenia widzenia, zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, złe samopoczucie, drgawki, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- choroby wątroby takie jak: zapalenie wątroby;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, uczucie zagubienia lub dezorientacji, niepokój, zmiany nastroju, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego, niepokój ruchowy;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia cukru we krwi, zwiększenie aktywności insuliny we krwi.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co PREZISTA obejmują:

- zwiększone stężenie cukru we krwi i zaostrzenie cukrzycy;
- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie;
- zmiany sylwetki związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej. Polega ona na ogół na utracie tkanki tłuszczowej w okolicy nóg, rąk i twarzy, zwiększeniu ilości tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej i na narządach wewnętrznych, powiększeniu piersi oraz nagromadzeniu tkanki tłuszczowej na karku (kark bawoli). Przyczyny i długofalowe skutki zdrowotne tych zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną jest darunawir. Każda tabletką zawiera 400 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk, żółcień pomarańczową FCF (E110).

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Jasnopomarańczowe owalne tabletki powlekane z napisem TMC po jednej stronie, 400MG po drugiej stronie. 60 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 150 mg, 300 mg i 600 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

Wytwórca:

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel.: +36 23 513 858

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłzecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
Corp A2, etaj 5
București 013714 - RO
Tel: +40 21 2 071 800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

PREZISTA 600 mg tabletki powlekane Darunawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek PREZISTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA
3. Jak stosować lek PREZISTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek PREZISTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest PREZISTA i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA to lek przeciwtretowirusowy, stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Lek należący do grupy inhibitorów proteazy. Działanie leku PREZISTA polega na zmniejszeniu liczebności wirusa HIV w organizmie. Wspomaga to układ odpornościowy i zmniejsza ryzyko zapadania na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 3 lat i o masie ciała powyżej 40 kg, zakażonych wirusem HIV, które były już leczone innymi lekami przeciwtretowirusowymi.

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciw wirusowi HIV. Najkorzystniejszą dla pacjenta kombinację leków ustala lekarz prowadzący.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku PREZISTA

Lek PREZISTA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciwtretowirusowych. Dlatego należy przeczytać ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania. Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub informacja dotycząca przepisanych leków.

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6) lub na rytonawir.
- jeśli pacjent ma **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**. W przypadku wątpliwości dotyczących dolegliwości wątrobowych i ich charakteru, należy poradzić się lekarza. Może być konieczne wykonanie pewnych dodatkowych badań.

Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z niżej wymienionych leków należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Nazwa leku	Zastosowanie leku
<i>astemizol</i> lub <i>terfenadyna</i>	leczenie objawów uczuleniowych
<i>triazolam</i> oraz doustna postać <i>midazolamu</i>	działanie nasenne oraz/lub znoszące stany lękowe
<i>cyzapryd</i>	leczenie niektórych dolegliwości żołądkowych
<i>pimozyd</i> lub <i>sertindol</i>	leczenie zaburzeń psychiatrycznych
<i>alkaloidy sporyszu</i> takie jak <i>ergotamina</i> , <i>dihydroergotamina</i> , <i>ergonowina</i> oraz <i>metylergonowina</i>	leczenie migreny i bólu głowy
<i>amiodaron</i> , <i>beprydyl</i> , <i>chinidyna</i> oraz <i>lidokaina</i> podawana ogólnoustrojowo	leczenie niektórych chorób serca np.: zaburzeń rytmu
<i>lowastatyna</i> oraz <i>symwastatyna</i>	leczenie mające na celu obniżenie poziomu cholesterolu we krwi
<i>ryfampicyna</i>	leczenie niektórych typów zakażeń np.: gruźlicy
lek skojarzony <i>lopinawir/rytonawir</i>	lek przeciwko zakażeniu wirusem HIV, należący do tej samej klasy co lek PREZISTA
<i>alfuzosyna</i>	leczenie powiększenia gruczołu krokowego
<i>syldenafil</i>	leczenie wysokiego ciśnienia krwi w krążeniu płucnym

Podczas terapii lekiem PREZISTA nie wolno stosować preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku PREZISTA należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki.

PREZISTA nie jest lekiem na zakażenie wirusem HIV i nie zmniejsza ryzyka przekazania wirusa kolejnym osobom poprzez kontakty seksualne lub zakażoną krew. Dlatego należy bezwzględnie zachować wszelkie odpowiednie środki ostrożności.

Osoby przyjmujące lek PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

U pacjentów przyjmujących lek PREZISTA może pojawić się wysypka skórna. Rzadko może ona przybrać ciężką lub potencjalnie zagrażającą życiu postać. W przypadku wystąpienia wysypki należy skontaktować się z lekarzem.

Wysypka (zwykle łagodna lub umiarkowanie nasiloną) może występować częściej u pacjentów stosujących lek PREZISTA i raltegrawir, niż u pacjentów stosujących oddzielnie którykolwiek z leków.

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat lub o masie ciała poniżej 15 kilogramów.

Lek PREZISTA stosowany był jedynie u niewielkiej liczby pacjentów w wieku 65 lub więcej lat. Pacjenci należący do tej grupy wiekowej powinni skontaktować się z lekarzem w celu omówienia możliwości przyjmowania leku.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia PRZED i W TRAKCIE leczenia

Po zapoznaniu się z poniższymi siedmioma punktami pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli

którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta.

- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości pacjent miał **chorą wątrobę**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba, zanim zdecyduje, czy możliwe jest przyjmowanie leku PREZISTA.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy zakażenia** (np.: powiększenie węzłów chłonnych, gorączka). U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV i zakażeniem oportunistycznym w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przebytymi zakażeniami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Należy poinformować lekarza o jakichkolwiek zaobserwowanych **zmianach dotyczących tkanki tłuszczowej**. U pacjentów przyjmujących kombinację leków przeciwtretowirusowych może dochodzić do przyrostu, spadku lub zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent cierpi na **hemofilię**. Lek PREZISTA może zwiększać ryzyko krwawień.
- Należy poinformować lekarza o **uczuleniu na sulfonamidy** (np.: używanych w leczeniu niektórych zakażeń).
- Należy poinformować lekarza o **zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych**. U niektórych pacjentów stosujących złożoną terapię przeciwtretowirusową może dojść do rozwoju choroby kości zwanej osteonekrozą (martwica kości spowodowana niedokrwieniem tkanki kostnej). Do czynników ryzyka rozwoju choroby należą: długość stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej, przyjmowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, zwiększony wskaźnik masy ciała i inne. Do objawów osteonekrozy należą: ból i sztywność stawów (szczególnie bioder, kolan lub ramion) oraz trudności w poruszaniu się. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów.

Inne leki i PREZISTA

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Niektórych leków **nie wolno** kojarzyć z lekiem PREZISTA. Wykaz tych substancji umieszczono w punkcie pt. „Nie stosować leku PREZISTA z poniżej wymienionymi lekami”.

W większości przypadków lek PREZISTA można kojarzyć z lekami przeciw zakażeniu HIV należącymi do innej grupy [(np.: NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy), antagoniści CCR5 i IF (inhibitory fuzji)]. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie można go stosować w skojarzeniu z niektórymi inhibitorami proteazy. Dlatego w każdym przypadku należy poinformować lekarza o stosowaniu innych leków przeciwko zakażeniu HIV i ściśle przestrzegać zaleceń lekarza w kwestii jednoczesnego przyjmowania innych leków.

Skuteczność leku PREZISTA może być obniżona w przypadku równoczesnego przyjmowania jednego z poniższych produktów. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *fenobarbitalu, fenytoiny* (leków przeciwdrgawkowych),
- *deksametazonu* (steroid),
- *efawirenzu* (zakażenia HIV-1),
- *telaprewiru, boceprewiru* (zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *felodypiny, nifedypiny, nikardypiny* (leków naskórowych) ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków;
- *warfaryny* (lek przeciwzakrzepowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków; może być konieczne wykonanie badań krwi;
- zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej; PREZISTA może obniżać ich skuteczność; w celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest zastosowanie innych niehormonalnych metod kontroli urodzeń;
- *prawastatyny, atorwastatyny, rozuwastatyny* (leków zmniejszających stężenie cholesterolu); istnieje możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń tkanki mięśniowej -lekarz oceni, który z leków zmniejszających stężenie cholesterolu będzie odpowiedni w danej sytuacji;
- *klarytromycyny* (antybiotyk);
- *cyklosporyny, takrolimus, sirolimus* (leków oddziałujących na układ odpornościowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków - lekarz może zalecić dodatkowe badania;
- *flutikazonu, budezonidu* (leków stosowanych w leczeniu astmy); stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów;
- *buprenorfiny/naloksonu* (leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów);
- *salmeterolu* (leku stosowanego w leczeniu astmy);
- *artemeteru/lomefantryny* (leku złożonego stosowanego w leczeniu malarii).

Skojarzone podawanie innych leków z lekiem PREZISTA może wpływać na ich działanie terapeutyczne oraz na ich działania niepożądane. Dlatego dawkowanie innych leków może wymagać zmiany.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *digoksyny* (lek stosowany w terapii określonych chorób serca);
- *ketokonazolu, itrakonazolu, klotrimazolu* (leków przeciwgrzybiczych). *Worykonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem;
- *ryfabutyryny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym);
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji lub wysokiemu ciśnieniu w krążeniu płucnym);
- *paroksetyny, sertraliny* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych);
- *metadonu*;
- *leków uspokajających* (np.: midazolamu w postaci iniekcji);
- *karbamazepiny* (leku zapobiegającego drgawkom lub stosowanego w leczeniu pewnych rodzajów nerwobólów);
- *kolchicyny* (lek przeciw dnie);
- *bozentanu* (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia w krążeniu płucnym).

PREZISTA z jedzeniem i piciem

Patrz rozdział 3 „Jak stosować lek PREZISTA”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub karmieniu piersią należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne lub karmiące piersią nie mogą przyjmować leku PREZISTA bez specjalnego zalecenia lekarza. Kobiety zakażone HIV nie mogą karmić piersią, ponieważ może dojść do zakażenia HIV dziecka poprzez mleko kobiece i nie są znane skutki działania leku na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeżeli przyjmowanie leku PREZISTA wywołuje zawroty głowy.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku PREZISTA

Tabletki PREZISTA zawierają żółcień pomarańczową FCF (E110), która może wywoływać reakcje

alergiczne.

3. Jak stosować lek PREZISTA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub według wskazań lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty lub pielęgniarki. W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem PREZISTA nie wolno zmieniać dawki, postaci leku ani przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Dawkowanie u osób dorosłych, które nie przyjmowały wcześniej leków przeciwretrowirusowych (lekarz prowadzący to ustali)

Pacjent wymaga innej dawki leku PREZISTA, której nie można podać z użyciem tych tabletek, zawierających 600 mg leku. Dostępne są inne moce leku PREZISTA.

Dawkowanie u osób dorosłych, które przyjmowały wcześniej leki przeciwretrowirusowe (lekarz prowadzący to ustali)

Dawka wynosi:

- 600 mg (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 300 mg lub 1 tabletka leku PREZISTA zawierająca 600 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę.

LUB

- 800 mg leku PREZISTA (2 tabletki leku PREZISTA zawierające 400 mg) jednocześnie ze 100 mg rytonawiru raz na dobę. W celu zastosowania schematu 800 mg raz na dobę należy używać tylko tabletek PREZISTA o mocy 400 mg.

Należy omówić z lekarzem, która dawka jest odpowiednia dla pacjenta.

Zalecenia dla osób dorosłych

- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować jedną tabletkę po 600 mg rano jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować jedną tabletkę po 600 mg wieczorem jednocześnie ze 100 mg rytonawiru.
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA 75 mg i 150 mg, tabletki, oraz zawiesina doustna 100 miligramów w mililitrze jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych.

Dawkowanie u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 40 kg

Lekarz dokona wyboru odpowiedniej dawki leku na podstawie masy ciała dziecka. Dla dzieci ważących co najmniej 40 kg prawidłowa dawka leku wynosi 600 mg, przyjmowanej z 100 mg rytonawiru, dwa razy na dobę, co stanowi także dawkę zalecaną dla pacjentów dorosłych. Dawka ta nie może zostać przekroczona.

W sprzedaży dostępne są tabletki o niższej mocy, dzięki czemu możliwe jest odpowiednie zaprojektowanie dawkowania dla dzieci, których masa ciała wynosi poniżej 40 kg. Dostępny jest także lek PREZISTA w postaci zawiesiny doustnej. Lekarz prowadzący oceni, która postać leku PREZISTA - tabletki czy zawiesina doustna jest odpowiednia dla dziecka.

Wskazówki dotyczące stosowania leku PREZISTA u dzieci w wieku powyżej 3 lat, ważących co najmniej 40 kilogramów:

- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA zawsze w skojarzeniu z rytonawirem.

- Lek PREZISTA nie działa w sposób właściwy bez rytonawiru.
- Dziecko musi przyjmować odpowiednią dawkę leku PREZISTA i rytonawiru dwa razy na dobę. Jedną dawkę należy przyjąć rano, a drugą wieczorem.
- Dziecko musi przyjmować lek PREZISTA w trakcie posiłku. Lek PREZISTA nie działa właściwie przyjmowany bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Dziecko musi połknąć tabletki popijając je wodą lub mlekiem.
- Lek PREZISTA tabletki w dawkach 75 mg i 150 mg oraz zawiesina doustna 100 mg/ml jest przeznaczony do stosowania u dzieci, ważących poniżej 40 kg, ale w niektórych przypadkach może być również stosowany u osób dorosłych

Odkręcanie zakrętki zabezpieczonej przed dostępem dzieci



Plastikowa buteleczka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Należy ją odkręcać w sposób następujący:

- Przycisnąć plastikową zakrętkę obracając ją równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
- Zdjąć odkręconą zakrętkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku PREZISTA

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku PREZISTA

Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **w ciągu 6 godzin**, należy niezwłocznie przyjąć zapomniane tabletki. Każdej dawce powinien towarzyszyć rytonawir i posiłek. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 6 godzinach**, należy opuścić zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej godzinie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie przerywać stosowania leku PREZISTA bez konsultacji z lekarzem

Leczenie zakażenia wirusem HIV prowadzi do lepszego samopoczucia, jednakże nawet w przypadku wystąpienia poprawy nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W leczeniu infekcji wirusem HIV nie łatwo jest zidentyfikować działania niepożądane wywołane przez lek PREZISTA i odróżnić je od skutków działania innych przyjmowanych leków czy skutków samej infekcji wirusowej.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z opisanych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

- wymioty, nudności, bóle lub wzdęcia brzucha, niestrawność, wzdęcia;
- bóle głowy, zmęczenie, zawroty głowy, ospałość, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp, utrata sił, trudności w zasypianiu;
- zmiany zachodzące w ciele związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej, zmiany w wynikach badań krwi takich jak: cholesterol;

- wysypka skórna (występująca częściej podczas równoczesnego stosowania raltegrawiru), świąd. Wysypka przeważnie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Wysypka skórna może być również objawem rzadko występującej ciężkiej choroby. Dlatego należy skontaktować się z lekarzem w przypadku pojawienia się wysypki. Lekarz zaleci odpowiednie leczenie objawów lub podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku PREZISTA.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 100)

- atak serca, ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG, szybka lub wolna akcja serca, palpacje;
- omdlenia, napady padaczki, zaburzenia lub osłabienie czucia skórno, mrowienia, zmiany lub utrata smaku, zaburzenia koncentracji, utrata pamięci, zaburzenia równowagi;
- trudności z oddychaniem, kaszel, krwawienie z nosa, katar, podrażnienie gardła;
- stan zapalny trzustki, żołądka, warg lub jamy ustnej, ból w jamie ustnej, zgaga, odruchy wymiotne (bez wymiotów), wymioty krwawe, suchość jamy ustnej lub warg, nieprzyjemne odczucia w jamie brzusznej, zaparcia, odbijanie, język obłożony;
- niewydolność nerek, kamica nerkowa, trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste lub zbyt obfite oddawanie moczu, czasami w nocy;
- pokrzywka, ciężki obrzęk skóry i innych tkanek (najczęściej ust lub oczu), wyprysk, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, trądzik, sucha lub łuskowata skóra, odkładanie się pigmentu w paznokciach, chorobowe zmiany skórne;
- bóle mięśni, kurcze mięśni lub obniżenie siły mięśni, sztywność mięśni lub stawów, bóle stawów ze stanem zapalnym lub bez, bóle kończyn, osteoporoza;
- spowolnienie aktywności tarczycy, co można stwierdzić na podstawie wyników badania krwi;
- cukrzyca, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększony apetyt, zmniejszony apetyt, zwiększone pragnienie;
- nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry twarzy;
- zaburzenia widzenia, zaczerwienienie lub suchość gałek ocznych;
- gorączka, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, złe samopoczucie, drgawki, uczucie choroby, drażliwość, dolegliwości bólowe;
- objawy infekcji, opryszczka;
- choroby wątroby takie jak: zapalenie wątroby;
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn;
- zaburzenia snu, senność, depresja, uczucie zagubienia lub dezorientacji, niepokój, zmiany nastroju, dziwne sny, osłabienie popędu płciowego, niepokój ruchowy;
- zaburzenia składu komórkowego krwi i wyników biochemicznych. Zmiany mogą być obserwowane w wynikach badań krwi. Lekarz udzieli szczegółowych wyjaśnień na ten temat. Przykładowe zaburzenia to: zmniejszenie liczby białych lub czerwonych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia cukru we krwi, zwiększenie aktywności insuliny we krwi.

Działania niepożądane typowe dla leków przeciw wirusowi HIV należących do tej samej rodziny co PREZISTA obejmują:

- zwiększone stężenie cukru we krwi i zaostrzenie cukrzycy;
- bóle mięśniowe, bolesność lub osłabienie. W nielicznych przypadkach zaburzenia tego rodzaju okazały się ciężkie;
- zmiany sylwetki związane z redystrybucją tkanki tłuszczowej. Polega ona na ogół na utracie tkanki tłuszczowej w okolicy nóg, rąk i twarzy, zwiększeniu ilości tkanki tłuszczowej w okolicy brzusznej i na narządach wewnętrznych, powiększeniu piersi oraz nagromadzeniu tkanki tłuszczowej na karku (kark bawoli). Przyczyny i długofalowe skutki zdrowotne tych zmian nie są obecnie znane.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek PREZISTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną leku jest darunawir. Każda tabletką zawiera 600 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, krospowidon, magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, tytanu dwutlenek (E171), talk, żółcień pomarańczową FCF (E110).

Jak wygląda lek PREZISTA i co zawiera opakowanie

Pomarańczowe, owalne tabletki powlekane z napisem TMC po jednej stronie, 600MG po drugiej stronie. 60 tabletek w plastikowej butelce.

Lek PREZISTA jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych w dawkach 75 mg, 150 mg, 300 mg i 400mg oraz w postaci zawiesiny doustnej 100 mg/ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

Wytwórca

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel.: +36 23 513 858

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliš 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
Corp A2, etaj 5
București 013714 - RO
Tel: +40 21 2 071 800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Ísland

Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.