

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PREZISTA 300 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 1,375 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Pomarańczowa tabletki owalnego kształtu z wytłoczonym oznakowaniem „300MG” po jednej stronie i „TMC114” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

PREZISTA stosowana w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg jest wskazana do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u dorosłych pacjentów wcześniej intensywnie leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, u których leczenie z użyciem więcej niż jednego schematu leczenia zawierającego inhibitor proteazy (PI) nie przyniosło rezultatów.

Decydując się na rozpoczęcie leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg 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 lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Produkt PREZISTA należy zawsze podawać doustnie w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, 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: Zalecana dawka produktu PREZISTA wynosi 600 mg dwa razy na dobę przyjmowanych razem z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę podczas posiłku. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na darunawir (patrz punkt 4.4, 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież: Nie zaleca się podawania produktu PREZISTA u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania oraz farmakokinetyki.

Osoby w podeszłym wieku: Ilość danych dotyczących stosowania w tej populacji pacjentów jest ograniczona (patrz punkt 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) jednakże, 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 spowodować zwiększenie ekspozycji na darunawir i pogorszenie profilu bezpieczeństwa leku. Z tej przyczyny produktu PREZISTA nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 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).

W przypadku gdy od pominięcia jednej dawki produktu PREZISTA i (lub) rytonawiru upłynęło nie więcej niż 6 godzin, pacjenci powinni być poinformowani 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 czasie półtrwania darunawiru w obecności rytonawiru i około 12-godzinnym przerwach zalecanych w dawkowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Nie wolno podawać ryfampicyny jednocześnie z produktem PREZISTA, ponieważ może to spowodować znaczne zmniejszenie stężenia darunawiru i, w następstwie, istotne zmniejszenie jego skuteczności leczenia (patrz punkt 4.5).

Nie powinno się stosować produktu złożonego zawierającego lopinawir i rytonawir w skojarzeniu z produktem PREZISTA, gdyż to skojarzenie prowadzi do znacznego zmniejszenia stężenia darunawiru, co może spowodować istotne obniżenie efektu terapeutycznego darunawiru (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania produktu PREZISTA nie należy przyjmować produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia darunawiru w osoczu krwi i osłabienia jego skuteczności klinicznej (patrz punkt 4.5).

Skojarzone stosowanie produktu PREZISTA z rytonawirem w dawce 100 mg jest przeciwwskazane 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 antyarytmiczne (amiodaron, beprydyl, chinidyna, lidokaina podawana ogólnie), leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna), pochodne alkaloidów sporyszu (np. dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metylergonowina), leki prokinetyczne (cyzaprid), neuroleptyki (pimozyd, sertindol), leki uspokajające i nasenne (triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie patrz punkt 4.5)) i 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.

Produkt PREZISTA należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg 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.

Osoby 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 punkt 4.2 i 5.2).

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

Darunawir zawiera część łańcucha sulfonamidowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu PREZISTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy. W trakcie trwania programu klinicznego odnotowano występowanie ciężkich postaci wysypki skórnej, w tym rumienia wielopostaciowego i zespołu Stevens-Johnsona. W przypadku wystąpienia ciężkiej postaci wysypki należy przerwać leczenie produktem PREZISTA.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PREZISTA u pacjentów z istniejącymi wcześniej, ciężkimi chorobami wątroby, i z tej przyczyny 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 punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie śmiertelnych zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby jest zwiększone. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów przeciwvirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, prosimy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego częściej może dochodzić do zaburzeń czynności wątroby, dlatego pacjentów tych należy monitorować zgodnie z obowiązującymi schematami postępowania. W przypadku wystąpienia oznak pogorszenia się choroby wątroby należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

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, dlatego 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 punkt 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) długoterminową ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. CART), pomimo iż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (włączając leczenie kortykosteroidami, spożywanie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik WMC). Pacjentów należy poinformować o konieczności skonsultowania 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 (ang. 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 jiroveci* (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 dawce 100 mg obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Interakcje z produktami leczniczymi

Zostało przeprowadzonych szereg badań nad interakcjami darunawiru w dawkach mniejszych od rekomendowanych. Efekty skojarzonego stosowania produktów leczniczych mogą zatem być niedoszacowane i dlatego wskazany jest kliniczny monitoring bezpieczeństwa. Pełna informacja nt. interakcji z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Darunawir i rytonawir są inhibitorami izoenzymu CYP3A4. Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 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 dawce 100 mg jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A4 i

których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski indeks terapeutyczny). Do tych produktów leczniczych zalicza się amiodaron, beprydyl, chinidynę, lidokainę podawaną ogólnie, astemizol, terfenadynę, midazolam podawany doustnie, triazolam, cyzapryd, pimozyd, sertindol, symwastatynę, lowastatynę i alkaloidy sporyszu (np. ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metylergonowina) (patrz punkt 4.3).

Po podaniu rytonawiru efekt wzrostu parametrów farmakokinetycznych darunawiru przejawiał się około 14-krotnym zwiększeniem ekspozycji na darunawir po doustnym podaniu darunawiru w dawce 600 mg 1 raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg 1 raz na dobę. Dlatego produkt PREZISTA musi być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, jako lekiem, który zwiększa jego parametry farmakokinetyczne (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Część badań nad interakcjami z innymi lekami (patrz tabela poniżej) została przeprowadzona z darunawirem w dawkach mniejszych od rekomendowanych. Dlatego wpływ skojarzonego stosowania produktów leczniczych może być niedoszacowany i może być wskazane kliniczne monitorowanie bezpieczeństwa stosowania.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/rytonawir

Darunawir i rytonawir są metabolizowane przez CYP3A4. 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, ryfabutylna, 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 inhibitorami proteazy, lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy i innymi produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi są wymienione w tabeli poniżej (zwiększenie jest oznaczone jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, a brak zmian jako „↔”).

Interakcje – darunawir/rytonawir z inhibitorami proteazy

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg i z innymi inhibitorami proteazy (np. (fos)aprenawirem, nelfinawirem i tiranawirem) u pacjentów zakażonych HIV. Ogólnie, nie zaleca się jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami proteazy.

Skojarzony produkt leczniczy	Dawka skojarzonego produktu leczniczego (mg)	Dawka darunawiru/rytonawiru (mg)	Badany produkt leczniczy	AUC	C_{min}
Lopinawir/rytonawir	400/100	1200/100	Lopinawir	↔	↔
	2 razy na dobę	2 razy na dobę	Darunawir	↓38%*	↓51%*
	533/133,3	1200	Lopinawir	↔	↔
	2 razy na dobę	2 razy na dobę	Darunawir	↓41%*	↓55%*
* w oparciu o wartości nie normalizowanych dawek					
Z uwagi na spadek ekspozycji (AUC) na darunawir o 40%, nie ustalono właściwych dawek tego skojarzenia. Dlatego jednoczesne podawanie produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg oraz z produktem złożonym zawierającym lopinawir i rytonawir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).					
Sakwinawir	1000 2 razy na dobę	400/100 2 razy na dobę	Darunawir	↓26%	↓42%

Badanie z bustowanym sakwinawirem nie wykazało istotnego wpływu darunawiru na sakwinawir. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, z sakwinawirem.

Indynawir	800 2 razy na dobę	400/100 2 razy na dobę	Indynawir Darunawir	↑ 23% ↑ 24%	↑ 125% ↑ 44%
Podczas jednoczesnego stosowania z produktem PREZISTA skojarzonym z rytonawirem w dawce 100 mg, w przypadku objawów nietolerancji, może być konieczna modyfikacja dawkowania indynawiru z 800 mg 2 razy na dobę do 600 mg 2 razy na dobę.					
Atazanawir	300 1 raz na dobę	400/100 2 razy na dobę	Atazanawir Darunawir	↔ ↔	↔ ↔
Darunawir/rytonawir nie ma istotnego wpływu na ekspozycję na atazanawir, ale C _{min} przy 90% CI wynosi 99-234%. Atazanawir może być stosowany w skojarzeniu z produktem PREZISTA skojarzonym z rytonawirem w dawce 100 mg.					

Interakcje - darunawir/rytonawir, z lekami przeciwretrowirusowymi innymi niż inhibitory proteazy

Skojarzony produkt leczniczy	Dawka skojarzonego produktu leczniczego (mg)	Dawka darunawiru/rytonawiru (mg)	Badany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Efawirenz	600 1 raz na dobę	300/100 2 razy na dobę	Efawirenz Darunawir	↑ 21% ↓ 13%	↑ 17% ↓ 31%
Efawirenz zmniejsza stężenie darunawiru w osoczu krwi przez indukcję CYP3A4. Darunawir/rytonawir zwiększa stężenie efawirenz w osoczu krwi przez hamowanie CYP3A4. Przy jednoczesnym stosowaniu produktu PREZISTA skojarzonego z rytonawirem w dawce 100 mg i efawirenz, należy klinicznie monitorować toksyczność względem ośrodkowego układu nerwowego ze względu na zwiększoną ekspozycję na efawirenz.					
Newirapina	200 2 razy na dobę	400/100 2 razy na dobę	Newirapina Darunawir	↑ 27% ↔	↑ 47% ↔
Darunawir/rytonawir zwiększa stężenie newirapiny w osoczu krwi przez hamowanie CYP3A4. Ponieważ zmiana stężenia nie jest istotna klinicznie, modyfikacja dawki newirapiny nie jest wymagana przy jednoczesnym stosowaniu produktu PREZISTA skojarzonego z rytonawirem w dawce 100 mg i newirapiny.					
Tenofowir	300 1 raz na dobę	300/100 2 razy na dobę	Tenofowir Darunawir	↑ 22% ↔	↑ 37% ↔
Sugerowanym mechanizmem zwiększenia koncentracji tenofowiru w osoczu jest zależny od rytonawiru wpływ na transporter MDR-1 w kanalikach nerkowych. Przy jednoczesnym stosowaniu produktu PREZISTA skojarzonego z rytonawirem w dawce 100 mg i tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, szczególnie u pacjentów ze współistniejącymi chorobami ogólnoustrojowymi i chorobami nerek oraz u pacjentów przyjmujących substancje nefrotoksyczne.					
Zydowudyna Zalcytabina Emtricytabina Stawudyna Lamiwudyna Abakawir	Ze względu na różne drogi eliminacji leków z grupy NRTI: zydowudyna, zalcytabina, emtricytabina, stawudyna, lamiwudyna są wydalane głównie przez nerki, a metabolizm abakawiru nie jest związany z cytochromem CYP540, zakłada się, że nie występują interakcje przy jednoczesnym stosowaniu produktu PREZISTA skojarzonego z rytonawirem w dawce 100 mg z wyżej wymienionymi lekami.				

Dydanozyna	400 1 raz na dobę	600/100 2 razy na dobę	Dydanozyna ↔ Darunawir ↔	ND ↔
Dydanozyna była podawana na czczo 2 godziny przed podaniem darunawiru/rytonawiru. Układowa ekspozycja na darunawir podawany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, z lub bez podawania dydanozyny była porównywalna. Skojarzone podawanie produktu PREZISTA z dawką 100 mg rytonawiru i dydanozyny może być wykorzystywane bez dostosowywania dawki.				

Interakcje - darunawiru/rytonawir, z innymi produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi

Skojarzony produkt leczniczy	Dawka skojarzonego produktu leczniczego (mg)	Dawka darunawiru/rytonawiru (mg)	Badany produkt leczniczy	AUC	C _{min}
Leki antyarytmiczne					
Digoksyna	0,4 mg pojedyncza dawka	600/100 2 razy na dobę	Digoksyna	↑ 60%	ND
Darunawir/rytonawir zwiększa stężenie digoksyny w osoczu krwi. Sugerowanym mechanizmem jest hamowanie glikoproteiny P. W związku z wąskim wskaźnikiem terapeutycznym, zaleca się we wstępnej terapii przepisywanie najmniejszych możliwych dawek digoksyny, w przypadku podawania jej pacjentom leczonym darunawirem/rytonawirem. Dawkę digoksyny należy dobierać stopniowo, do uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego, z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta.					
Antybiotyki					
Klarytromycyna	500 2 razy na dobę	400/100 2 razy na dobę	Klarytromycyna Darunawir	↑ 57% ↔	↑ 174% ↔
Darunawir/rytonawir zwiększa stężenie klarytromycyny w osoczu krwi w wyniku hamowania CYP3A4 i prawdopodobnie przez hamowanie glikoproteiny P. Nie wykryto metabolitów 14-OH klarytromycyny. Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zmniejszenie dawek klarytromycyny.					
Leki przeciwzakrzepowe					
Warfaryna	Podawanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem może mieć wpływ na stężenie warfaryny. W trakcie podawania produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg należy monitorować wskaźnik INR.				
Leki przeciwpadaczkowe					
Fenobarbital	Fenobarbital, fenytoina i karbamazepina indukują enzymy CYP3A4.				
Fenytoina	Jednoczesne podanie tych leków może istotnie zmniejszyć stężenie darunawiru w osoczu krwi, dlatego nie należy jednocześnie podawać tych leków z produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg.				
Karbamazepina					
Leki przeciwgrzybicze					

Worikonazol	Nie badano jednoczesnego podawania worikonazolu z darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg. Worikonazol jest metabolizowany przez cytochrom P450 izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4. Rytonawir indukuje niektóre z tych izoenzymów, dlatego może spowodować zmniejszenie stężenia worikonazolu w osoczu krwi. Nie należy jednocześnie podawać worikonazolu z produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, chyba, że korzyści związane z zastosowaniem worikonazolu przewyższą możliwe ryzyko.				
Ketokonazol	200 2 razy na dobę	400/100 2 razy na dobę	Ketokonazol Darunawir	↑ 212% ↑ 42%	↑ 868% ↑ 73%
Itrakonazol	Itrakonazol, podobnie jak ketokonazol, jest silnym inhibitorem i substratem dla CYP3A4. Jednoczesne podawanie itrakonazolu ogólnie z darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg może zwiększyć stężenie darunawiru w osoczu krwi. Równocześnie darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg może spowodować zwiększenie stężenia itrakonazolu w osoczu krwi. Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeżeli wskazane jest jednoczesne podawanie tych leków, dawka dobową itrakonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.				
Klotrimazol	Jednoczesne podawanie klotrimazolu ogólnie z darunawirem stosowanym w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg może zwiększyć stężenie darunawiru w osoczu krwi. Potwierdzono to przy użyciu populacyjnego modelu farmakokinetycznego. Dla darunawiru odnotowano 33% wzrost mediany wartości AUC _{24h} w stosunku do mediany ogólnej u pacjentów przyjmujących klotrimazol. Jeżeli wskazane jest jednoczesne podawanie tych leków, zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne.				
Antagoniści kanałów wapniowych					
Felodypina Nifedypina Nikardypina	Darunawir i rytonawir hamują CYP3A4 i należy spodziewać się zwiększenia stężenia w osoczu krwi antagonistów kanałów wapniowych, które są substratami dla CYP3A4. Jeżeli wskazane jest jednoczesne podawanie tych leków z produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne działań terapeutycznych i niepożądanych.				
Inhibitory reduktazy HMG Co-A					
Lowastatyna Symwastatyna	Stężenia w osoczu krwi lowastatyny i symwastatyny, których metabolizm jest w dużej mierze zależny od CYP3A4 mogą ulec znacznemu zwiększeniu, w przypadku gdy są one podawane jednocześnie z darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg. Może to spowodować miopatię, w tym rabdomiolizę, dlatego jednoczesne stosowanie produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg i lowastatyny oraz symwastatyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).				
Atorwastatyna	10 1 raz na dobę	300/100 2 razy na dobę	Atorwastatyna Darunawir	↑ 3-4 x ND	↑ 3-4 x ND

Wyniki badania tej interakcji wykazały, że stosowanie atorwastatyny (10 mg 1 raz na dobę) jednocześnie z darunawirem/rytonawirem (300/100 mg 2 razy na dobę) zapewnia ekspozycję na atorwastatynę niższą jedynie o 15% niż ekspozycja osiągana po podaniu samej atorwastatyny (40 mg 1 raz na dobę). Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie atorwastatyny i produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, zaleca się rozpoczęcie leczenia atorwastatyną od dawki 10 mg raz na dobę. Można następnie stopniowo zwiększać dawkę atorwastatyny, aż do uzyskania odpowiedzi klinicznej.

Prawastatyna	40 mg dawka pojedyncza	600/100 2 razy na dobę	Prawastatyna	↑ 0-5 x	ND
--------------	------------------------	------------------------	--------------	---------	----

U większości pacjentów podawanie darunawiru/rytonawiru nie spowodowało zwiększenia ekspozycji na dawkę pojedynczą prawastatyny, ale zaobserwowano jej 5-krotny wzrost w ograniczonej podgrupie pacjentów. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie prawastatyny i produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, zaleca się rozpoczęcie leczenia od najmniejszych dawek prawastatyny. Można stopniowo zwiększać dawki prawastatyny, aż do uzyskania efektu klinicznego, stale monitorując bezpieczeństwo.

Antykoncepcja hormonalna

Etynyloestradiol	35 µg/1 mg	600/100	Etynyloestradiol	↓44%	↓ 62%
Noretindron	1 raz na dobę	2 razy na dobę	Noretindron	↓ 14%	↓ 30%

Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych metod zapobiegania ciąży podczas jednoczesnego przyjmowania środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg. Pacjentki przyjmujące estrogeny w ramach hormonalnej terapii zastępczej powinny być obserwowane w kierunku wystąpienia objawów niedoboru estrogenów.

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna Takrolimus Syrolimus	Podczas jednoczesnego stosowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg zwiększa się ekspozycja na cyklosporynę, takrolimus i syrolimus. Jeżeli wskazane jest jednoczesne stosowanie tych leków, konieczne jest monitorowanie terapeutycznych stężeń leków immunosupresyjnych.				
---	--	--	--	--	--

Antagoniści receptora H₂ i inhibitory pompy protonowej

Ranitydyna	150	400/100	Darunawir	↔	↔
	2 razy na dobę	2 razy na dobę	W oparciu o te wyniki można stosować jednocześnie produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg i leki z grupy antagonistów receptora H ₂ bez modyfikacji dawki.		
Omeprazol	20	400/100	Darunawir	↔	↔
	1 raz na dobę	2 razy na dobę	W oparciu o te wyniki można stosować jednocześnie produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg i leki z grupy inhibitorów pompy protonowej bez modyfikacji dawki.		

Opioidy

Metadon	55 – 150	600/100	R-metadon	↓ 16%	↓ 15%
	1 raz na dobę	2 razy na dobę (przez 7 dni)			

Opierając się na danych farmakokinetycznych i klinicznych nie jest konieczne dostosowywanie dawki metadonu podczas rozpoczynania skojarzonego podawania produktu PREZISTA i rytonawiru. Jednakże, zwiększenie dawki metadonu może być konieczne, gdy takie skojarzenie jest stosowane przez dłuższy czas z powodu indukcji metabolizmu przez rytonawir. Dlatego, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego, gdyż u niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie terapii podtrzymującej.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)

Sildenafil Wardenafil Tadalafil	Podczas badania interakcji obserwowano porównywalną ekspozycję układową na sildenafil po jednorazowym przyjęciu samego sildenafilu w dawce wynoszącej 100 mg i po jednorazowym przyjęciu sildenafilu w dawce wynoszącej 25 mg jednocześnie z darunawirem/rytonawirem (400/100 mg 2 razy na dobę). Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE-5 oraz produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg należy zachować ostrożność. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg oraz sildenafilu, wardenafilu lub tadalafilu, zaleca się, żeby dawka jednorazowa sildenafilu nie przekraczała 25 mg w ciągu 48 godzin, dawka jednorazowa wardenafilu nie przekraczała 2,5 mg w ciągu 72 godzin, a dawka jednorazowa tadalafilu nie przekraczała 10 mg w ciągu 72 godzin.
---------------------------------------	---

Ryfamycyny

Ryfabutyna	Ryfabutyna jest induktorem i substratem enzymów CYP450. Uważa się, że jednoczesne stosowanie ryfabutyny i darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem zwiększa ekspozycję na ryfabutynę i zmniejsza ekspozycję na darunawir. Jednoczesne stosowanie standardowej dawki ryfabutyny nie jest wskazane, ponieważ może prowadzić do nietolerancji ryfabutyny. Jeżeli wskazane jest jednoczesne stosowanie produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, zaleca się podawanie ryfabutyny w dawce 150 mg co drugi dzień. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.
Ryfampicyna	Ryfampicyna jest silnym induktorem metabolizmu CYP3A4. Produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg nie wolno stosować z ryfampicyną, ponieważ może prowadzić to do istotnego zmniejszenia stężenia darunawiru w osoczu krwi (patrz punkt 4.3)

Leki uspokajające/nasenne

Midazolam
podawany
pozajelitowo

Midazolam jest metabolizowany w dużym stopniu przez cytochrom CYP3A4. Jednoczesne podanie midazolamu z preparatem PREZISTA i rytonawirem może spowodować znaczny wzrost stężenia tej benzodiazepiny. Nie prowadzono badań interakcji lekowych podczas równoczesnego podawania preparatu PREZISTA i rytonawiru oraz benzodiazepin. W oparciu o dane dla innych inhibitorów CYP3A4 oczekuje się, że stężenia midazolamu w osoczu powinny być znacznie wyższe w przypadku, gdy jest on podawany doustnie. Z tego względu preparat PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem nie powinien być podawany równocześnie z midazolamem w postaci doustnej (patrz punkt 4.3), natomiast w przypadku równoczesnego podawania z midazolamem w postaci pozajelitowej, preparat PREZISTA z rytonawirem powinien być podawany z zachowaniem ostrożności. Dane uzyskane w wyniku równoczesnego stosowania midazolamu w postaci pozajelitowej oraz innych inhibitorów proteazy sugerują możliwość 3-4-krotnego wzrostu stężenia midazolamu w osoczu. W przypadku równoczesnego podawania preparatu PREZISTA z rytonawirem i midazolamu w postaci pozajelitowej podawanie leków należy przeprowadzać w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach zapewniających ścisłe monitorowanie kliniczne i możliwość podjęcia odpowiedniego postępowania leczniczego w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i(lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć konieczność dostosowania dawki midazolamu, zwłaszcza w przypadku podawania więcej niż pojedynczej dawki midazolamu.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Paroksetyna	20	400/100	Paroksetyna	↓ 39%	↓ 37%
	1 raz na dobę	2 razy na dobę	Darunawir	↔	↔
Sertralina	50	400/100	Sertralina	↓ 49%	↓ 49%
	1 raz na dobę	2 razy na dobę	Darunawir	↔	↔

W przypadku jednoczesnego stosowania SSRI i produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem zaleca się dostosowywanie dawki leku z grupy SSRI w oparciu o kliniczną ocenę odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne. Dodatkowo należy monitorować pod względem odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne pacjentów otrzymujących sertralinę lub paroksetynę w dawkach ustalonych, którzy rozpoczynają leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg.

Leki steroidowe

Propionian flutykazonu, budezonid	W badaniu klinicznym, podczas którego u zdrowych osób przez 7 dni stosowano rytonawir w kapsułkach po 100 mg dwa razy na dobę jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym donosowo 4 razy na dobę, obserwowano istotne zwiększenie stężenia propionianu flutykazonu w osoczu krwi, natomiast stężenie kortyzolu endogennego uległo zmniejszeniu o około 86% (90% CI 82-89%). Większego wpływu można spodziewać się w przypadku podawania propionianu flutykazonu w inhalacjach. Zgłaszano pojawienie się ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym także zespołu Cushinga oraz zahamowania czynności nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu donosowo lub w inhalacjach; zjawisko takie może wystąpić również podczas stosowania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, na przykład budesonidu. W związku z tym nie zaleca się podawania produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg jednocześnie z wymienionymi glikokortykoidami, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów. Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykoidów oraz ścisłą obserwację w kierunku pojawienia się działań miejscowych i ogólnoustrojowych lub przestawienie pacjenta na glikokortykoidy, które nie są substratami CYP3A4 (np. beklometazon). Poza tym, w przypadku wycofywania glikokortykoidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy czas. Jak dotąd nie jest znany wpływ wysokiej ustrojowej ekspozycji na flutykazon na stężenie rytonawiru w osoczu krwi.
Deksametazon	Deksametazon podawany ogólnie indukuje CYP3A4 i tym samym może spowodować zmniejszenie ekspozycji na darunawir. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.
Inne	
Dziurawiec zwyczajny	Produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg nie należy stosować jednocześnie z produktami zawierającymi dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>), ponieważ może to spowodować istotne zmniejszenie stężenia darunawiru, a także rytonawiru w osoczu. Jest to spowodowane indukcją enzymów metabolicznych przez dziurawiec zwyczajny. Jeśli pacjent przyjmuje już ziele dziurawca, należy przerwać jego przyjmowanie i jeśli to jest możliwe zbadać poziomy wiremii. Ekspozycja na darunawir (a także ekspozycja na rytonawir) może zwiększyć się po przerwaniu stosowania ziele dziurawca zwyczajnego. Efekt indukujący może pozostać przez około 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia ziołem dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.3).

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

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 lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu darunawiru na płodność u ludzi. Podczas podawania szczurom darunawiru nie stwierdzono wpływu leku na kojarzenie się zwierząt w pary czy płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak podczas leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg zgłaszano występowanie zawrotów głowy u niektórych pacjentów. Należy o tym pamiętać oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania dwa razy na dobę produktu PREZISTA w dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg pochodzą z trwających badań Fazy IIb i Fazy III, w których 1968 pacjentów rozpoczęło leczenie zalecanymi dawkami (leczenie *de novo*). Całkowita ekspozycja na produkt PREZISTA/ritonawir w tej grupie *de novo* wyniosła 1839 pacjento-lat. Trzydzieści procent pacjentów rozpoczynających leczenie *de novo* doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego (stopień ciężkości wynoszący przynajmniej 2 i uznanie przez badacza przynajmniej za przypuszczalnie związane ze stosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg). Do najczęściej zgłaszanych ($\geq 2\%$) spośród nich działań niepożądanych, należały: biegunka (3,9%), hipertrójglicerydemia (3,8%), wysypka (2,8%), nudności (2,6%), hipercholesterolemia (2,5%) oraz bóle głowy (2,0%). U 2,6% pacjentów *de novo* doszło do przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Poniżej zestawiono działania niepożądane które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta, zgłaszane przez pacjentów rozpoczynających leczenie *de novo* (stopień ciężkości wynoszący przynajmniej 2 i uznanie przez badacza przynajmniej za przypuszczalnie związane ze stosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg). Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono jako występujące: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy neuropatie obwodowe, zawroty głowy, letarg, parestezje, niedoczulica, nadmierna senność	często niezbyt często
Zaburzenia oka	przekrwienie spojówek	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	niezbyt często

Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha, zwiększona aktywność amylazy we krwi, zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, odruchy wymiotne, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, gazy, niestrawność, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy	często niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niewydolność nerek, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, białkomocz, obecność bilirubiny w moczu	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa) wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się, nocne poty, łysienie	często niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle kończyn, bóle mięśni, osteoporoza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipertrójglicydemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia cukrzyca, redystrybucja tkanki tłuszczowej, lipohipertrofia, lipodystrofia nabyta, lipoatrofia, dna moczanowa, jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, hiperglikemia, hiperinsulinemia	często niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie gorączka, ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie	często niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	zespół rekonstrukcji immunologicznej	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby	często niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji, ginekomastia	niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	depresja, stan splątania, dezorientacja, niepokój, zmiany nastroju, bezsenność, zaburzenia snu, sny patologiczne	niezbyt często

Podczas trwających badań klinicznych z zastosowaniem produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg zgłaszano występowanie ciężkich przypadków wysypki skórnej, w tym także rumienia wielopostaciowego i zespołu Stevens-Johnsona (oba rzadko).

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (co najmniej 3 stopnia) stwierdzone podczas terapii u pacjentów *de novo*, które raportowano (stopień 3 i 4 łącznie) u co najmniej 2% osób przedstawiono poniżej.

Parametr laboratoryjny	Stopień 3	Stopień 4
Ogólna biochemia		

Amylaza trzustkowa	6,7	0,9
Lipaza	1,8	0,7
Ogólna hematologia		
Zmniejszona liczba leukocytów	1,8	0,6
Hematologia krzepnięcie		
Czas kefalinowy (czas częściowej tromboplastyny, PTT)	0,6	1,7
Hematologia rozmaz		
Zmniejszona liczba neutrofilów	3,0	1,5
Parametry wątrobowe		
ASPAT	2,1	0,5
ALAT	1,9	0,7
Lipidy i Glukoza		
Trójlicerydy	5,1	2,6
LDL	6,4	nd*
Cholesterol całkowity	6,0	nd*
Hiperglikemia	1,9	0,2

*nd: nie dotyczy

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).

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).

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, rhabdmiolizy.

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).

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).

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

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

U 236 spośród 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. W przypadku pacjentów z zakażeniem współistniejącym prawdopodobieństwo zwiększenia wyjściowej i wynikającej z leczenia aktywności aminotransferaz wątrobowych było większe niż przypadku osób niecierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki samego darunawiru w postaci roztworu doustnego wynoszące do 3200 mg 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. Podanie węgla aktywowanego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ darunawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie dializoterapii mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie substancji czynnej z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Darunawir jest inhibitorem 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 $> 100 \mu\text{M}$).

W obecności surowicy ludzkiej wielkość EC_{50} darunawiru zwiększa się średnio 5,4 razy. Podczas skojarzonego stosowania darunawir wywiera: synergistyczne działanie przeciwwirusowe z inhibitorami proteazy, takimi jak rytonawir, nelfinawir i amprenawir lub działanie addycyjne z inhibitorami proteazy, takimi jak indynawir, sakwinawir, lopinawir, atazanawir i tipranawir oraz nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy: newirapiną, delawirydyną, efawirenzem i inhibitorem fuzji enfuwirtydem. Nie obserwowano działania antagonistycznego pomiędzy darunawirem a jakimkolwiek z leków przeciwretrowirusowych.

Oporność w badaniach

Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego była oddalona w czasie (do 2 lat). Wyizolowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 220 nM. Wirusy wyizolowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 6 do 21 razy) zawierały od 3 do 6 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Obecnie trwają badania poszukujące czynników, które determinują zmniejszoną wrażliwość na darunawir tych wirusów.

Selekcja *in vitro* szczepów HIV-1 opornych na darunawir (53 – 641-krotne zmiany wartości EC_{50}) z 9 szczepów HIV-1 zawierających wielorakie mutacje wiążące się z wytworzeniem oporności na inhibitory proteazy wykazała, że aby wywołać oporność wirusa ($FC > 10$) na darunawir, potrzebna była obecność minimum 8 z tych wyselekcjonowanych *in vitro* mutacji w proteazie HIV-1.

W 96-cio tygodniowej analizie badań POWER 1, 2 oraz 3 (patrz podpunkt Doświadczenie kliniczne) zidentyfikowane zamiany aminokwasów, które wytworzyły się podczas stosowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę w ponad 20% izolatów od pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia wirologicznego z powodu nawrotu to: V32I, L33F, I54L i L89V. Zamiany aminokwasów, które wytworzyły się w 10-20% izolatów to: L10F, V11I, I13V, I15V, K43T, M46I, I47V, I50V, F53L i V82I.

Oporność krzyżowa

W 90% z 3309 izolatów wykazujących oporność kliniczną na amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir i (lub) tipranawir, wrażliwość na darunawir zmniejszyła się 10-krotnie, co wskazuje, że wirusy odporne na większość inhibitorów proteazy pozostają wrażliwe na darunawir.

Doświadczenie kliniczne

Skuteczność produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg u pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu.

Nie ma danych o skuteczności stosowania produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg u pacjentów zakażonych HIV i dotychczas nieleczonych.

Skuteczność produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg u pacjentów, którzy byli wcześniej poddani leczeniu.

Dowody skuteczności leczenia produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg u pacjentów, którzy wcześniej byli poddani leczeniu są oparte na następujących badaniach:

Badania **POWER 1** i **POWER 2** są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi, składającymi się z części wstępnej, ustalającej dawkę i drugiej, długotrwałej części, w której wszyscy chorzy zrandomizowani do grupy pacjentów leczonych produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg otrzymali zalecaną dawkę 600/100 mg dwa razy na dobę.

Do badania włączono chorych zarażonych HIV-1, u których nie powiodła się więcej niż 1 terapia zawierająca zestaw leków PI.

Produkt PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg łącznie z optymalnym podstawowym zestawem leków (*optimised background regimen* – OBR) został porównany z grupą kontrolną otrzymującą wybrany przez badacza zestaw PI łącznie z OBR. W skład OBR wchodziły co najmniej dwa leki z grupy NRTI z lub bez enfuwirtydu (ENF).

POWER 3: dodatkowe dane dotyczące skuteczności produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) łącznie z optymalnym podstawowym zestawem leków uzyskano od pacjentów poddanych wcześniej podobnemu leczeniu, biorących udział w badaniu bez randomizacji TMC114-C215. Kryteria włączenia, podobnie jak cechy wyjściowe, były porównywalne do badań POWER 1 i POWER 2.

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono dane dotyczące skuteczności produktu PREZISTA w zalecanej dawce 600 mg stosowanej w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę po obserwacji 48-tygodniowej w badaniach POWER 1 i POWER 2 łącznie oraz z badania POWER 3.

	Łączne dane z badań POWER 1 i POWER 2			POWER 3
Wyniki po 48 tygodniach				
<i>Wyjściowa charakterystyka</i>				
Mediana poziomu HIV—1 RNA w osoczu	4,61 log ₁₀ kopii /ml (PREZISTA/rytonawir) 4,49 log ₁₀ kopii /ml (kontrola)			4,58 log ₁₀ kopii /ml
Średnia liczba komórek CD4+	153 x 10 ⁶ komórek /l (PREZISTA/ rytonawir) 163 x 10 ⁶ komórek /l (control)			120 x 10 ⁶ komórek /l
<i>Wyniki</i>	PREZISTA/rytonawir 600/100 mg 2 razy na dobę n=131	Grupa kontrolna n=124	Różnice w leczeniu	PREZISTA/rytonawir 600/100 mg 2 razy na dobę n=334
Średnia zmiana HIV-1 RNA log ₁₀ w stosunku do początku badania (log ₁₀ kopii/ml) ^a	-1,69	-0,37	1,32 ^b (1,58; 1,05) ^f	-1,62

Średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do początku badania (x 10 ⁶ /l) ^c	103	17	86 ^b (57; 114) ^f	105
HIV RNA ≥1 log ₁₀ mniej niż na początku badania ^d	81 (61,8%)	20 (16,1%)	45,7% (35,0%; 56,4%) ^{e, f}	196 (58,7%)
HIV RNA < 400 kopii/ml ^d	72 (55,0%)	18 (14,5%)	40,4% (29,8%; 51,1%) ^{e, f}	183 (54,8%)
HIV RNA < 50 kopii/ml ^d	59 (45,0%)	14 (11,3%)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^{e, f}	155 (46,4%)

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

^b Wartości P < 0,001 w oparciu o model ANOVA.

^c Ostatnie przeprowadzone obserwacje.

^d Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR.

^e Przedział ufności pokrywający różnice w obserwowanych stopniach odpowiedzi. Wartości P < 0,001, w oparciu o model regresji logistycznej

^f 95% przedział ufności.

Analizy danych zebranych podczas 96 tygodni terapii w trzech badaniach POWER wykazały utrzymującą się skuteczność antyretrowirusową i korzystny efekt immunologiczny. Leczenie za pomocą produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) skutkowało u 56,5% (POWER 1 i 2) i 52,2% (POWER 3) respondentów zmniejszeniem o co najmniej 1 log₁₀ w HIV RNA od początku badania, 38,9% (POWER 1 i 2) oraz 42,1% (POWER 3) osób z poziomem HIV RNA < 50 kopii/ml i 49,6% (POWER 1 i 2) oraz 50,0% (POWER 3) odpowiednio osób z poziomem HIV RNA mniejszym niż 400 kopii/ml. Średnie zmniejszenie poziomu HIV RNA na porównaniu do początku badania wyniosło 1,58 (POWER 1 i 2) oraz 1,43 (POWER 3) log₁₀ kopii/ml oraz stwierdzono średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ o wartości 133 x 10⁶ komórek/l (POWER 1 i 2) oraz 103 x 10⁶ komórek /l (POWER 3).

Spośród 206 osób które zareagowały całkowitą supresją wirusową (< 50 kopii/ml) w tygodniu 48, 177 osób (86% respondentów w 48 tygodniu) nadal korzystnie reagowało na leczenie w 96 tygodniu.

Genotyp i fenotyp wyjściowy a wyniki wirusologiczne

W badaniach POWER 1, POWER 2 i POWER 3, obecność w punkcie wyjścia 3 lub więcej z mutacji: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, G73S, L76V, I84V lub L89V wiązała się z osłabieniem odpowiedzi wirusologicznej na podawanie produktu PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg.

Obecność każdej z tych mutacji była związana z medianą 10 oporności na leki z grupy PI uzależnionych od mutacji towarzyszących z listy mutacji IAS-USA.

Odpowiedź na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego genotypu: Według analizy danych z badań POWER 1, 2 i 3.*

Liczba mutacji w punkcie wyjścia*	Zmiana w zakresie poziomu wirusii log ₁₀ w 24. tygodniu	Odsetek osób, u których w 24. tygodniu nastąpiło zmniejszenie ≥ 1 log ₁₀	Odsetek osób, u których w 24. tygodniu stwierdzono < 50 kopii/ml
0 – 2	-2,1	78% 213/274	50% 138/274
3	-1,12	45% 26/58	22% 13/58
≥ 4	-0,46	27% 11/41	10% 4/41

* Liczba mutacji z wykazu mutacji związanych z osłabieniem odpowiedzi na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L lub M, G73S, L76V, I84V lub L89V)

Wyjściowy fenotyp darunawiru (przesunięcie w zakresie podatności względem odnośnika) okazał się rokowniczym czynnikiem wyników wirusologicznych.

Odpowiedź na leczenie produktem PREZISTA w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg dwa razy na dobę) według wyjściowego fenotypu darunawiru: Według analizy danych z badań POWER 1, 2 i 3.

Wyjściowy fenotyp darunawiru n=349	Odsetek osób, u których w 24. tygodniu nastąpił spadek $\geq 1 \log_{10}$	Odsetek osób, u których w 24. tygodniu stwierdzono < 50 kopii/ml
< 10	82% 201/244	53% 129/244
10 – 40	44% 27/62	26% 16/62
> 40	40% 17/43	14% 6/43

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia warunkowego”.

Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne darunawiru podawanego w skojarzeniu z rytonawirem zostały ocenione 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 pierwotnie metabolizowany 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 część 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 (400/100mg) 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.

Wydalanie

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 niewielką dawką rytonawiru wynosi odpowiednio 32,8 l/godz. i 5,9 l/godz.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych leku u dzieci i młodzieży.

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 > i 65 lat) (patrz część 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 wydzielane do moczu 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 faktu 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 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 1000 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 odstawieniem od piersi 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 wydzielaną do mleka matki 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 1000 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.

U ludzi aktywność enzymów metabolizujących lek osiąga wartości takie jak u dorosłych między 1 a 3 rokiem życia.

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 1000 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 raza (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

Amesa), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Koloidalna bezwodna krzemionka
Krospowidon
Stearynian magnezu

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Dwutlenek tytanu (E171)
Talk
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 120 tabletek.
Jedna butelka

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak 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 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 przedłużenia pozwolenia: 12 luty 2008

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04010 Borgo San Michele
Latina
Italy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System bezpieczeństwa farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany stworzyć i zapewnić funkcjonowanie systemu bezpieczeństwa farmakoterapii zanim produkt zostanie wprowadzony na rynek i na tak długo, jak produkt pozostanie w użyciu.

Plan bezpieczeństwa farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zgadza się wdrożyć dodatkowe działania na rzecz bezpieczeństwa farmakoterapii opisane szczegółowo w planie bezpieczeństwa farmakoterapii.

C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany dokończyć poniższy program badań w określonym czasie. Ich wyniki powinny być wzięte pod uwagę w ocenie korzyści względem ryzyka, podczas rozpatrywania wniosku o przedłużenie rejestracji.

Obszar	Opis	Termin
Badanie kliniczne	1. Należy przedstawić dane z 48 tygodniowego (pierwotna analiza) końcowego raportu badania TMC114-C214 (badanie randomizowane, kontrolowane, otwarte, mające na celu porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji TMC114/RTV w porównaniu z LPV/RTV u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, leczonych uprzednio) jako zmiana typ II w celu rozszerzenia wskazania o populację pacjentów badanych jeśli dotyczy.	28 luty 2008

Badanie kliniczne	2. Należy dostarczyć końcowy raport z 144 tygodnia badania TMC114-C202 (badanie II fazy, randomizowane, kontrolowane, częściowo zaślepione, mające na celu zbadanie skutecznej dawki TMC114/RTV u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, leczonych uprzednio lekami z każdej z trzech klas leków przeciwwirusowych, kontynuowane jako badanie otwarte z użyciem zalecanej dawki TMC114/RTV).	30 wrzesień 2008
Badanie kliniczne	3. Należy dostarczyć końcowy raport z 144 tygodnia badania TMC114-C213 (badanie II fazy, randomizowane, kontrolowane, częściowo zaślepione, mające na celu zbadanie skutecznych dawek TMC114/RTV u pacjentów zarażonych wirusem HIV-1, leczonych uprzednio lekami z każdej z trzech klas leków przeciwwirusowych, kontynuowane jako badanie otwarte z użyciem zalecanej dawki TMC114/RTV).	31 marzec 2008
Badanie kliniczne	4. Należy przedstawić końcowe wyniki z 144 tygodnia badania TMC114-C215 (badanie otwarte, TMC114/RTV u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, leczonych uprzednio różnymi zestawami leków przeciwretrowirusowych).	30 wrzesień 2008
Badanie kliniczne	5. Należy przedstawić wyniki badania TMC114-C209 stan na II kwartał 2007 (badanie otwarte, DRV w skojarzeniu z małą dawką rytonawir) i innymi lekami przeciwretrowirusowymi u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, leczonych uprzednio wieloma różnymi zestawami leków przeciwretrowirusowych, z ograniczoną liczbą lub brakiem opcji terapeutycznych).	31 grudnia 2007
Badanie kliniczne	6. W oparciu o dane z ramion, w których pacjenci otrzymują darunawir, a nie otrzymują badanego NNRTI (TMC125), z badań TMC125-C2006 i C216 podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zintegrowaną analizę 24 tygodniowych danych i przedstawić, jeśli właściwe, zakres wymaganych zmian do punktu 4.8 charakterystyki produktu leczniczego PREZISTA.	31 styczeń 2008

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**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 tabletkę 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(D) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM (tylko na opakowaniach zewnętrznych)

prezista 300 mg

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

PREZISTA - 300 mg – tabletki powlekane darunawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy przekazywać go innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

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. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK PREZISTA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek PREZISTA?

PREZISTA to lek przeciwwretrowirusowy, 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 zapadnięcia na choroby związane z zakażeniem wirusem HIV.

W jakim celu się go stosuje?

Lek PREZISTA stosowany jest w leczeniu osób dorosłych zakażonych wirusem HIV, które nie reagowały (w sposób wystarczający) na leczenie innymi lekami przeciwwretrowirusowymi.

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 powinien być przyjmowany w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru i innych leków przeciwwretrowirusowych. Dlatego należy uważnie przeczytać ulotkę dla pacjenta dołączoną do opakowania. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja dotycząca przepisanych leków.

Kiedy nie stosować leku PREZISTA

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na darunawir, lub którykolwiek z pozostałych składników leku PREZISTA lub na rytonawir.
- jeśli u pacjenta występują **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:

- *astemizol* lub *terfenadyna* (w terapii objawów alergicznych)
- *triazolam* i *przyjmowany doustnie midazolam* (stosowany przy problemach ze snem i łagodzący niepokój)

- *cyzapryd* (w terapii niektórych chorób żołądka)
- *pimozyd lub sertindol* (w terapii chorób psychiatrycznych)
- *alkaloidy sporyszu* (takie jak ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina i metylergonowina stosowane w terapii migreny i bólów głowy)
- *amiodaron, beprydyl, chinidyna i lidokaina podawana ogólnie* (w leczeniu zaburzeń serca, np. zaburzenia rytmu serca)
- *lowastatyna i symwastatyna (leki zmniejszające stężenie cholesterolu)*
- *ryfampicyna* (leki przyjmowane w niektórych chorobach zakaźnych, takich jak gruźlica)
- *produkt złożony zawierający lopinawir i rytonawir* (leki przeciw wirusowi HIV należące do tej samej grupy co lek PREZISTA)
- *produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)*

W przypadku przyjmowania którejkolwiek z powyższych substancji należy skonsultować się z lekarzem w kwestii zamiany sposobu leczenia.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek PREZISTA

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 PREZISTA nadal są zagrożone rozwojem infekcji bądź innych chorób związanych z obecnością wirusa HIV, dlatego należy utrzymywać stały kontakt z lekarzem.

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

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 doświadczył **problemów z wątrobą**, włączając wirusowe zapalenie wątroby typu B i C. Lekarz oceni, jak ciężka była to choroba zanim zdecyduje czy przyjmowanie leku PREZISTA jest możliwe.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent choruje na **cukrzycę**. Lek PREZISTA może zwiększać stężenie cukru we krwi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy **objawy infekcji**. U niektórych pacjentów z zaawansowaną infekcją HIV i infekcją oportunistyczną w wywiadzie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia związane z przeszłymi infekcjami mogą się pojawiać natychmiast po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że pojawienie się takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwi organizmowi podjęcie walki z obecnymi wcześniej bezobjawowymi infekcjami.
- 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.

Stosowanie leku PREZISTA z innymi lekami

PREZISTA może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych 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) i IF (inhibitory fuzji)). Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania leku PREZISTA i rytonawiru z wszystkimi PI (inhibitory proteazy) i nie powinien być stosowany łącznie 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, karbamazepiny* (leków przeciwdrgawkowych)
- *deksametazonu* (steroid).

Przyjmowanie leku PREZISTA może mieć wpływ na skuteczność innych leków. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- *felodypiny, nifedypiny, nikardypiny* (leków nasercowych) 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
- hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej. PREZISTA może obniżać ich skuteczność. W celu uniknięcia zajścia w ciążę, zalecane jest łączenie antykoncepcji hormonalnej z innymi metodami kontroli urodzeń, takimi jak prezerwatywa.
- *prawastatyny, atorwastatyny* (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.
- *cyklosporyny, takrolimusu, sirolimusu* (leków oddziałujących na układ odpornościowy), ze względu na możliwość nasilenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych tych leków. Lekarz może zalecić dodatkowe badania.
- *propionianu flutikazonu, budezonidu* (leków stosowanych w leczeniu astmy). Stosowanie tych leków jest możliwe jedynie po konsultacji z lekarzem i pod ścisłą kontrolą działań niepożądanych kortykosteroidów.

Skojarzone podawanie innych leków z produktem 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). *Worikonazol* można stosować wyłącznie po konsultacji z lekarzem.
- *ryfabutyny* (lek przeciw infekcjom bakteryjnym)
- *syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu* (leków przeciw zaburzeniom erekcji)
- *klarytromycyny* (antybiotyk)
- *paroksetyny, sertraliny* (leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych)
- *metadonu*
- *leków uspokajających (np. midazolamu w postaci iniekcji).*

Stosowanie leku PREZISTA z jedzeniem i pićm

Patrz rozdział 3 „Jak stosować lek PREZISTA z jedzeniem i pićm”.

Ciąża i karmienie piersią

O ciąży lub karmieniu piersią należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Kobiety ciężarne lub karmiące piersią nie powinny przyjmować leku PREZISTA bez specjalnego zalecenia lekarza. Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, ponieważ zarówno może dojść do zakażenia HIV dziecka poprzez mleko kobiece oraz, ponieważ nie są znane efekty działania leku na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwać urządzeń mechanicznych, 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

Należy zawsze stosować lek PREZISTA zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem.

W przypadku wystąpienia zauważalnej poprawy nie wolno zaprzestać przyjmowania leku bez konsultacji z lekarzem.

Nie należy stosować leku PREZISTA u dzieci lub młodzieży, ponieważ nie był badany u pacjentów poniżej 18 roku życia.

Zalecenia

- Zazwyczaj stosowana dawka leku PREZISTA to dwie tabletki dwa razy na dobę.
- Przyjmować lek PREZISTA zawsze jednocześnie z rytonawirem. PREZISTA nie działa właściwie bez rytonawiru.
- Przyjmować dwie tabletki po 300 miligramów rano jednocześnie ze 100 miligramami rytonawiru
- Przyjmować dwie tabletki po 300 miligramów wieczorem jednocześnie ze 100 miligramami rytonawiru
- Przyjmować lek PREZISTA z pokarmami. PREZISTA nie działa właściwie przyjmowana bez pokarmów. Rodzaj pokarmu nie jest ważny.
- Tabletki połknąć popijając 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 lub farmaceutą.

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 przypadku dalszych pytań dotyczących stosowania leku należy skonsultować się z lekarzem.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek PREZISTA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego pacjenta 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.

Częste działania niepożądane (które mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

- wymioty, biegunka, nudności, bóle brzucha,
- bóle głowy, osłabienie
- zmiany w wynikach badań krwi takich jak cholesterol
- wysypka skórna, 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 (które mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- atak serca, ból w klatce piersiowej, zmiany w zapisie EKG
- drętwienie, swędzenie lub ból dłoni lub stóp, utrata czucia skórniego, mrowienia, zawroty głowy, senność, apatia
- zaburzenia równowagi
- trudności w oddychaniu, kaszel
- stan zapalny trzustki lub żołądka, pieczenie w jamie ustnej, zgaga, suchość jamy ustnej, wzdęcie lub dyskomfort brzucha, gazy, zaparcie
- niewydolność nerek, kamica nerkowa
- świąd, nadmierne pocenie się, poty nocne, wypadanie włosów, pokrzywka
- bóle mięśni, bóle stawów z lub bez stanu zapalnego, bóle kończyn, osteoporoza
- zmiany sylwetki spowodowane zmianami w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej, cukrzyca, zmniejszenie apetytu, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała
- nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie oczu
- gorączka, brak lub utrata siły, obrzęk kończyn dolnych spowodowany zatrzymaniem płynów, złe samopoczucie
- objawy infekcji
- problemy wątrobowe takie jak zapalenie wątroby
- zaburzenia erekcji, powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn,
- problemy ze snaniem, depresja, lęk, uczucie zagubienia lub dezorientacji, dziwne sny
- 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 zaostrzoną cukrzycę
- 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

brzuszej i na narządach wewnętrznych, powiększeniu piersi oraz nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku (kark bawoli). Przyczyny i długofalowe skutki zdrowotne tych zmian nie są obecnie znane.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK PREZISTA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku PREZISTA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym oraz na butelce po Termin ważności.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek PREZISTA

- Substancją czynną jest darunawir. Każda tabletką zawiera 300 mg darunawiru w postaci etanolanu.
- Inne składniki to celuloza mikrokrystaliczna, bezwodna koloidalna krzemionka, krospowidon, stearynian magnezu. Otoczka tabletki zawiera alkohol poliwinylowy – częściowo hydrolizowany, makrogol 3350, dwutlenek tytanu (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.

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 lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

TIBOTEC, een divisie van, une division de, eine Division der JANSSEN-CILAG NV/SA
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél/Tel: +32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

TIBOTEC, une division de, eine Division der JANSSEN-CILAG NV/SA
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Belgique/Belgien
Tél: +32 3 280 54 11

България

Представителство на TIBOTEC, дивизия на
Johnson & Johnson, d.o.o.

ж.к. Младост 4

Бизнес Парк София, сграда 4

София 1715

Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

TIBOTEC, divize JANSSEN-CILAG s.r.o.

Karla Engliše 3201/06

CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov

Tel: +420 227 012 222

Danmark

TIBOTEC, en division af JANSSEN-CILAG A/S

Hammerbakken 19

DK-3460 Birkerød

Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH

Raiffeisenstr. 8

D-41470 Neuss

Tel: +49 2137 955-955

Eesti

TIBOTEC, JANSSEN-CILAG Polska Sp z o.o.

Eesti filiaal

Lõõtsa 2

EE-11415 Tallinn

Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

TIBOTEC, τμήμα της JANSSEN-CILAG

Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.

Λεωφόρος Ειρήνης 56

GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα

Τηλ: +30 210 61 40 061

España

JANSSEN-CILAG, S.A. división TIBOTEC

Paseo de las Doce Estrellas, 5-7

Campo de las Naciones

E-28042 Madrid

Tel: +34 91 722 81 00

France

TIBOTEC, une division de 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

TIBOTEC, a JANSSEN-CILAG Kft. divíziója

H-2045 Törökbálint, Tó Park

Tel: +36 23 513 800

Malta

AM MANGION LTD.

Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta

MT-Hal-Luqa LQA 06

Tel: +356 2397 6000

Nederland

TIBOTEC, een divisie van JANSSEN-CILAG

B.V.

Postbus 90240

NL-5000 LT Tilburg

Tel: +31 13 583 73 73

Norge

TIBOTEC, en divisjon av JANSSEN-CILAG AS

Hoffsveien 1D

N-0275 Oslo

Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

TIBOTEC, eine Division von JANSSEN-CILAG

Pharma GmbH

Pfarrgasse 75

A-1232 Wien

Tel: +43 1 610 300

Polska

TIBOTEC, oddział JANSSEN-CILAG Polska

Sp. z o.o.

Wiśniowy Business Park Budynek "F"

ul. Hżecka 24

PL-02-135 Warszawa

Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

TIBOTEC, uma divisão da JANSSEN-CILAG

FARMACÊUTICA, LDA.

Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A

Queluz de Baixo

PT-2734-503 Barcarena

Tel: +351 21 43 68 835

România

TIBOTEC, subsidiară a Janssen-Cilag, Johnson &

Johnson d.o.o.

Strada Tipografilor nr. 11-15

013714 București

Tel: +40 21 2 071 800

Ireland

TIBOTEC, a division of JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

TIBOTEC, deild hjá JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

TIBOTEC, una divisione di 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 22 755 214

Latvija

TIBOTEC, JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
filiāle Latvijā
Matrožu iela 15
LV-1048, Rīga
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Slovenija

TIBOTEC za Janssen-Cilag, del
Johnson&Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

TIBOTEC, divízia Johnson & Johnson s.r.o.
Plynárenská 7/B
SK-824 78 Bratislava
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

TIBOTEC
JANSSEN-CILAG OY
Metsänneidonkuja/Skogsjungfrugränden 8
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 9 4155 5300

Sverige

TIBOTEC, en division inom JANSSEN-CILAG
AB
Box 7073
S-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

TIBOTEC, a division of JANSSEN-CILAG Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Ten lek otrzymał „dopuszczenie warunkowe”.

Oznacza to, że oczekiwanych jest więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.