

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREZISTA 400 mg potahované tablety
PREZISTA 800 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PREZISTA 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 0,834 mg oranžové žluti FCF (E110).

PREZISTA 800 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 800 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

PREZISTA 400 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Světle oranžová, oválná tableta o velikosti 19,1 mm, s vyraženým „400MG“ na jedné straně a „TMC“ na druhé straně.

PREZISTA 800 mg potahované tablety

Potahovaná tableta.

Tmavě červená, oválná tableta o velikosti 20,0 mm, s vyraženým „800“ na jedné straně a „T“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PREZISTA podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiencie (HIV-1).

Přípravek PREZISTA podávaný současně s kobicistatem je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) (viz bod 4.2).

Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění vhodného dávkování k léčbě HIV-1 infekce u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří

- nebyli dosud léčeni antiretrovirovými (antiretroviral treatment – ART) (viz bod 4.2)
- byli již dříve antiretrovirovými léčeni bez mutací spojených s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs) a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk \geq 100 buněk \times 10⁶/l.

K rozhodnutí, zda u těchto již dříve léčených pacientů začít s léčbou přípravkem PREZISTA je nutno užít testování genotypu (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena ošetřujícím lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Po zahájení léčby přípravkem PREZISTA je nutno pacienty upozornit, aby neměnili dávkování, lékovou formu nebo neukončovali léčbu bez porady s ošetřujícím lékařem.

Profil interakcí darunaviru závisí na tom, zda se ritonavir nebo kobicistat používá ke zlepšení farmakokinetiky. Darunavir proto může mít různé kontraindikace a doporučení pro kombinaci s dalšími léčivými přípravky závisí na tom, zda je účinek látky zvýšen ritonavirem nebo kobicistatem (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Dávkování

Přípravek PREZISTA musí být vždy podáván perorálně s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru za účelem zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Z tohoto důvodu musí být vždy před zahájením léčby přípravkem PREZISTA přihlédnuto k údajům uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu nebo ritonaviru. Kobicistat není indikován v dávkovacím režimu dvakrát denně ani k užití u pediatrické populace mladší 12 let a s tělesnou hmotností méně než 40 kg.

PREZISTA je také dostupná jako perorální suspenze k použití u pacientů, kteří nemohou polykat tablety přípravku PREZISTA (viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek PREZISTA perorální suspenze).

Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky

Doporučený dávkovací režim je 800 mg jednou denně užívaná se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.

Dospělí pacienti již léčení antiretrovirotiky

Doporučené dávkování je následující:

- U již dříve antiretrovirotiky léčených pacientů, kde neexistují mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.1) lze užít režim dávkování 800 mg jednou denně se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně spolu s jídlem. Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně.
- U všech ostatních již dříve antiretrovirotiky léčených pacientů, nebo pokud není k dispozici test genotypu HIV-1, je doporučené dávkování 600 mg dvakrát denně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně spolu s jídlem. Uvedeno v Souhrnech údajů o přípravku pro tablety PREZISTA 100 mg/ml perorální suspenze, 75 mg, 150 mg nebo 600 mg.

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

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky (od 3 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů.)

Doporučený dávkovací režim je 800 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, podávané spolu s jídlem nebo 800 mg jednou denně s kobicistatem v dávce 150 mg jednu denně podávané spolu s jídlem (u dospívajících pacientů ve věku 12 let nebo starších). K zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně lze použít tablety přípravku PREZISTA 400 mg a 800 mg. Dávka kobicistatu podávaná spolu s přípravkem PREZISTA u dětí mladších než 12 let věku nebyla stanovena.

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky (od 3 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kilogramů.)

Dávka kobicistatu podávaná spolu s přípravkem PREZISTA u dětí mladších než 12 let věku nebyla stanovena.

Doporučený dávkovací režim je následující:

U již dříve antiretrovirotiky léčených pacientů, kde neexistují mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk \geq 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.1) lze užít režim dávkování 800 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, podávaných spolu s jídlem nebo 800 mg jednou denně s kobicistatem v dávce 150 mg jednu denně podávané spolu s jídlem (u dospívajících pacientů ve věku 12 let nebo starších). Tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg lze použít k zajištění dávkovacího režimu 800 mg jednou denně. Dávka kobicistatu, která se má použít s přípravkem PREZISTA u dětí mladších 12 let věku, nebyla stanovena.

- u všech ostatních již dříve antiretrovirotiky léčených pacientů, nebo pokud není k dispozici test genotypu HIV-1, je doporučené dávkování uvedeno v Souhrnech údajů o přípravku pro perorální suspenzi PREZISTA 100 mg/ml a tablety PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg.

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

Doporučení při vynechání dávky

V případě vynechání dávky přípravku PREZISTA a/nebo kobicistatu nebo ritonaviru do 12 hodin od doby obvyklého užívání má být pacient poučen, aby užil dávku přípravku PREZISTA a kobicistatu nebo ritonaviru spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 12 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Toto doporučení je založeno na poločasu darunaviru v přítomnosti kobicistatu nebo ritonaviru a na doporučeném přibližně 24hodinovém intervalu dávkování.

Pokud bude pacient během 4 hodin po užití přípravku zvracet, je nutno co nejdříve užít další dávku přípravku PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem spolu s jídlem. Pokud bude pacient zvracet po více než 4 hodinách po užití přípravku, nebude do doby plánovaného příštího pravidelného podání další dávku přípravku PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem potřebovat.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním v této populaci jsou omezené, proto má být přípravek PREZISTA v této skupině užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Darunavir je metabolizován játry. U pacientů s lehkou (Child-Pugh třída A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování, přípravek PREZISTA je však u těchto pacientů nutno používat s opatrností. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Těžké porucha funkce jater by mohla vést ke zvýšení expozice darunaviru a zhoršení bezpečnostního profilu. Přípravek PREZISTA se proto nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru (viz body 4.4 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, a proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů.

Kobicistat inhibuje tubulární sekreci kreatininu a může způsobit mírné zvýšení sérového kreatininu a mírný pokles clearance kreatininu. Z tohoto důvodu může být zavádějící použití clearance kreatininu jako odhad renální eliminace. Kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky darunaviru by proto neměl být zahájen u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min jestliže jakákoli souběžná medikace vyžaduje úpravu dávky na základě clearance kreatininu: např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil (jako fumarát, fosfát nebo sukcinát) nebo adefovir dipovoxil.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte k údajům uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku.

Pediatrická populace

Přípravek PREZISTA by se neměl používat u dětí

- mladších 3 let věku, a to kvůli bezpečnostním obavám (viz body 4.4 a 5.3) nebo
- s tělesnou hmotností méně než 15 kg, protože dávka pro tuto populaci nebyla stanovena na dostatečném počtu pacientů (viz bod 5.1).

Přípravek PREZISTA podávaný s kobicistatem by se neměl používat u dětí ve věku 3 až 11 let s tělesnou hmotností < 40 kg, protože dávka kobicistatu, která by se měla u těchto dětí používat, nebyla stanovena (viz body 4.4 a 5.3).

Tablety přípravku PREZISTA o síle 400 a 800 mg nejsou vhodné pro tuto populaci pacientů. K dispozici jsou jiné formulace, viz souhrn údajů o přípravku pro přípravky PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg tablety a perorální suspenze 100 mg/ml.

Těhotenství a období po porodu

V průběhu těhotenství a po porodu není nutná úprava dávkování darunaviru/ritonaviru. Přípravek PREZISTA/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převýší možné riziko (viz body 4.4, 4.6 a 5.2).

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg v těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz body 4.4 a 5.2). Proto se nemá léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem během těhotenství zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem PREZISA/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.4 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit přípravek PREZISTA/ritonavir.

Způsob podání

Pacienty je nutno poučit, že mají přípravek PREZISTA užívat s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru během 30 minut po dojení. Druh jídla nemá vliv na expozici darunaviru (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater.

Souběžná léčba s některou z následujících léčivých přípravků vzhledem k očekávanému poklesu plazmatických koncentrací darunaviru, ritonaviru a kobicistatu a potenciálu pro ztrátu terapeutického účinku (viz bod 4.4 a 4.5).

Týká se darunaviru potencovaného účinkem buď ritonaviru, nebo kobicistatu:

- Současné podávání s kombinovanými přípravky s obsahem lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.5).
- Současné podávání se silnými induktory CYP3A jako jsou rifampicin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Současným užíváním je očekáváno snížení plazmatických koncentrací darunaviru, ritonaviru a kobicistatu, které může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoje rezistence (viz body 4.4. a 4.5).

Týká se darunaviru potencovaného účinkem buď kobicistatu, pokud není potencován ritonavirem:

- Darunavir potencovaný kobicistatem je více citlivý na induktory CYP3A než darunavir potencovaný ritonavirem. Souběžné užívání se silnými induktory CYP3A je kontraindikováno, vzhledem k možnému snížení expozice kobicistatu a darunaviru, která vede ke ztrátě terapeutického účinku. Silnými induktory CYP3A jsou např. karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (viz bod 4.4 a 4.5).

Darunavir potencovaný účinkem buď ritonaviru nebo kobicistatu inhibuje eliminaci léčivých látek, jejichž metabolismus je vysoce závislý na CYP3A, která vede ke zvýšení expozice těchto souběžně užívaných přípravků. Z tohoto důvodu je souběžné užívání takových léčivých přípravků, u nichž jsou zvýšené koncentrace v plazmě doprovázeny výskytem závažných nežádoucích účinků a/nebo život ohrožujících příhod kontraindikováno (týká se darunaviru potencovaného buď ritonavirem nebo kobicistatem).

K těmto léčivým látkám patří např.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolchicin pokud je užíván u pacientů s poruchou renální nebo jaterní funkce (viz bod 4.5)
- námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (viz bod 4.5)
- triazolam, midazolam podávaný perorálně (upozornění na midazolam podávaný parenterálně viz bod 4.5)
- sildenafil - je-li užit k léčbě plicní arteriální hypertenze, avanafil
- simvastatin, lovastatin, lomitapid (viz bod 4.5)
- tikagrelor (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se pravidelné hodnocení virologické odpovědi. V případě nedostatečné virologické odpovědi nebo její ztráty je nutno provést testování rezistence.

Přípravek PREZISTA 400 mg nebo 800 mg má být vždy užíván perorálně s kobicistatem nebo s nízkou dávkou ritonaviru pro zvýšení farmakokinetického účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 5.2). Je tudíž vhodné před zahájením léčby přípravkem PREZISTA nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu nebo ritonaviru.

Zvýšení dávky ritonaviru nad doporučenou dávku v bodu 4.2 již významně neovlivnilo koncentrace darunaviru. Nedoporučuje se se měnit dávkování kobicistatu nebo ritonaviru.

Darunavir se váže především na α_1 -kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na α_1 -kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

Již dříve léčení pacienti – dávkování jednou denně

U již dříve léčených pacientů se kombinace PREZISTA s kobicistatem nebo ritonavirem jednou denně nesmí podávat v případě, že pacienti vykazují jednu nebo více než jednu mutaci spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo při HIV-1 RNA v plazmě $\geq 100\ 000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2). Kombinace s optimalizovaným základním režimem OBR jiným než ≥ 2 NRTI nebyla u této populace hodnocena. Omezené údaje jsou dostupné pro pacienty s jinými podtypy HIV-1 než B (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Užívání přípravku PREZISTA se nedoporučuje u pediatrické populace mladší než 3 roky nebo s tělesnou hmotností menší než 15 kg (viz body 4.2 a 5.3).

Těhotenství

Přípravek PREZISTA/ritonavir lze užívat v těhotenství pouze v případě, že přínos léčby převyší možné riziko. Opatrnosti je zapotřebí u těhotných žen užívajících současně léčivé přípravky, které mohou podporovat snížení expozice darunavirem (viz bod 4.5 a 5.2).

Bylo prokázáno, že léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během druhého a třetího trimestru vede k nízké expozici darunaviru se snížením hladin C_{min} okolo 90 % (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí poskytovat dostatečnou potenciaci. Podstatné snížení expozice darunaviru může vést k virologickému selhání a ke zvýšenému riziku přenosu infekce HIV z matky na dítě. Proto se léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem během těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

Starší populace

O užívání přípravku PREZISTA pacienti ve věku 65 let a staršími jsou k dispozici pouze omezené informace. Starším pacientům, kteří užívají přípravek PREZISTA, má být věnována zvýšená pozornost vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce jater a probíhajících onemocnění nebo k jiné léčbě (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní reakce

Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru ($n = 3\ 063$) byly u 0,4 % pacientů hlášeny těžké kožní reakce, které mohly být provázeny horečkou a/nebo zvýšením aminotransferáz. Vzácně ($< 0,1$ %) byly hlášeny DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms = poléková kožní vyrážka s eosinofilií a celkovými příznaky) a Stevens-Johnsonův syndrom a během post-marketingového používání byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. Vyvinou-li se příznaky těžké kožní reakce, je nutno léčbu kombinací PREZISTA/ritonavir okamžitě ukončit. Závažné kožní příznaky mohou zahrnovat těžkou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátnost, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v ústech, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eosinofilii, příznaky však nejsou omezeny pouze na vyjmenované.

Vyrážka se vyskytovala častěji u pacientů již dříve léčených kombinací PREZISTA/ritonavir + raltegravir než u pacientů léčených pouze přípravkem PREZISTA/ritonavir bez raltegraviru nebo pouze raltegravirem (bez přípravku PREZISTA) (viz bod 4.8).

Darunavir obsahuje sulfonamidovou složku. Přípravek PREZISTA by měl být používán s opatrností u pacientů se známou alergií na sulfonamidy.

Hepatotoxicita

U přípravku PREZISTA byla hlášena přípravkem vyvolaná hepatitida (např. akutní hepatitida, cytolytická hepatitida). Během klinického vývojového programu darunaviru/ritonaviru (n = 3 063) byla hepatitida hlášena u 0,5 % pacientů dostávajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu s přípravkem PREZISTA/ritonavirem. U pacientů s existující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy B nebo C, je zvýšené riziko abnormalit jaterních funkcí včetně závažných a potenciálně fatálních nežádoucích účinků na játrech. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se informujte v příslušných souhrnech údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Před zahájením léčby kombinací PREZISTA s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru je nutné provést náležitá laboratorní vyšetření a pacienty je během léčby nutno sledovat. U pacientů s chronickou hepatitidou, cirhózou nebo u pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hladinu aminotransferáz, je nutno zvážit častější sledování AST/ALT zejména během několika počátečních měsíců léčby kombinací PREZISTA s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru.

Objeví-li se u pacientů užívajících kombinaci PREZISTA/ritonavir zhoršení jaterních funkcí (včetně klinicky významného zvýšení jaterních enzymů a/nebo příznaky jako únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, citlivost jater, hepatomegalie), je nutno okamžitě zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku PREZISTA nebyly stanoveny u pacientů se závažnými probíhajícími jaterními poruchami, a přípravek PREZISTA je proto kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Vzhledem ke zvýšeným hladinám volného darunaviru v plazmě by přípravek PREZISTA má používán s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s ledvinovým onemocněním se nevyžaduje žádné zvláštní opatření nebo úprava dávky pro kombinaci darunavir/ritonavir. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru a ritonaviru na plazmatické proteiny je nepravděpodobné, že budou významně eliminovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. U těchto pacientů proto nejsou nutná žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávky (viz body 4.2 a 5.2). Kobicistat nebyl studován u pacientů léčených dialýzou, proto nejsou žádná doporučení pro užívání darunaviru/kobicistatu u těchto pacientů (viz bod 4.2).

Kobicistat snižuje clearanci kreatininu v důsledku inhibice tubulární sekrece kreatininu. To je třeba vzít v úvahu, pokud je podáván darunavir s kobicistatem pacientům, u nichž je clearance kreatininu používána k úpravě dávky souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.2 a Souhrn údajů o přípravku kobicistatu).

V současné době neexistují dostatečné údaje k určení, zda společné podávání tenofovir-disoproxil a kobicistatu je spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků ve srovnání s režimy, které zahrnují tenofovir-disoproxil bez kobicistatu.

Pacienti s hemofilií

Byly hlášeny případy zvýšeného krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a krvácení do kloubů u pacientů s hemofilií A a B, kteří byli léčeni PI. Některým pacientům byl navíc podáván faktor VIII. Léčba PI pokračovala nebo byla obnovena u více než poloviny hlášených případů, pokud došlo k jejímu ukončení. Třebaže mechanismus účinku nebyl objasněn, uvažovalo se o kauzální souvislosti. Pacienti s hemofilií mají být upozorněni na možnost zvýšené krvácivosti.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza

Ačkoliv je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi, vysoký BMI), byly případy osteonekrózy hlášeny zvláště u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo u pacientů s dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Pacientům má být doporučeno vyhledat lékaře, jestliže pociťují bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo obtíže při pohybu.

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunodeficiencí se v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) může dostavit zánětlivá reakce k dosud asymptomatickým nebo reziduálním oportunním patogenům a může způsobit závažné klinické stavy zhoršení příznaků. Obvykle byly takovéto reakce pozorovány v prvních týdnech nebo měsících po zahájení CART. Relevantními příklady jsou retinitida vyvolaná cytomegalovirem, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (dříve známa jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli zánětlivé projevy by měly být vyšetřeny a v případě nutnosti má být zahájena léčba. V klinických studiích s přípravkem PREZISTA v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru byla dále pozorována reaktivace herpes simplex a herpes zoster.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

S darunavirem bylo provedeno několik interakčních studií, a to při nižších, než doporučených dávkách. Vliv na současně podávané léčivé přípravky proto může být podhodnocen a může tedy být indikováno klinické hodnocení bezpečnosti. Ohledně úplných informací o interakcích s jinými léčivými přípravky viz bod 4.5.

Zvýšení farmakokinetického účinku a současně užívané léky

Darunavir má různé profily interakce v závislosti na tom, zda je účinek léčivé látky potencován ritonavirem nebo kobicistatem:

- Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A: současné užívání darunaviru/kobicistatu spolu se silnými induktory CYP3A je proto kontraindikováno (viz bod 4.3) a současné užívání se slabými až středně silnými induktory CYP3A se nedoporučuje (viz bod 4.5). Současné užívání darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistatu se silnými induktory CYP3A, jako jsou lopinavir/ritonavir, rifampicin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), je kontraindikováno (viz bod 4.5).

- Na rozdíl od ritonaviru nemá kobicistat žádné indukující účinky na enzymy nebo transportní proteiny (viz bod 4.5). V případě převodu z ritonaviru na kobicistat ke zlepšení farmakokinetiky je v prvních dvou týdnech léčby darunivirem/kobicistatem vyžadována opatrnost, zejména v případě, že byla titrována nebo upravována dávka jakýchkoli současně užívaných léčivých přípravků při použití ritonaviru ke zlepšení farmakokinetiky. V těchto případech může být potřeba snížit dávky současně užívaných přípravků.

Podání efavirenzu v kombinaci s potencovaným přípravkem PREZISTA jednou denně může vést k nižším než optimálním C_{min} . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací PREZISTA, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně. Viz Souhrn údajů o přípravku pro tablety 75 mg, 150 mg a 600 mg (bod 4.5).

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A a P-glykoproteinu (P-gp) byly hlášeny život ohrožující a smrtelné lékové interakce (viz bod 4.3 a 4.5).

Tablety PREZISTA 400 mg obsahují oranžovou žluť (E110), která může vyvolat alergické reakce.

Přípravek PREZISTA 400 mg a 800 mg tablety obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Profil interakcí darunaviru se může lišit v závislosti na tom, zda se ritonavir nebo kobicistat používají pro zlepšení farmakokinetiky. Doporučení uvedená při současném užívání darunaviru s dalšími léčivými přípravky se může lišit v závislosti na tom, zda je darunavir potencován ritonavirem nebo kobicistatem (viz body 4.3 a 4.4) a je také potřeba opatrnosti při zahájení léčby v případě převodu z ritonaviru na kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru (ritonavir pro zlepšení farmakokinetiky)

Darunavir a ritonavir jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují působení CYP3A lze očekávat zvýšení clearance darunaviru a ritonaviru, což vede ke snížení plazmatických koncentrací těchto látek a v důsledku toho dochází u darunaviru ke ztrátě terapeutického účinku a možného vývoje rezistence (viz body 4.3 a 4.4). Induktory CYP3A, které jsou kontraindikovány jsou např. rifampicin, třezalka tečkovaná a lopinavir.

Současné užívání darunaviru a ritonaviru s jinými léčivými přípravky, které inhibují CYP3A může snižovat clearance darunaviru a ritonaviru, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru. Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4 se nedoporučuje a je třeba zvýšené opatrnosti. Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí níže (např. indinavir, azolová antimykotika, jako klotrimazol).

Léčivé přípravky ovlivňující expozici darunaviru (kobicistat pro zlepšení farmakokinetiky)

Darunavir a kobicistat jsou metabolizovány CYP3A a současné užívání s induktory CYP3A může vést k poklesu plazmatické expozice darunaviru. Darunavir potencovaný kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A než ritonavir potencovaný darunivirem: současné užívání darunaviru/kobicistatu s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A (např. třezalka tečkovaná, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné užívání darunaviru/kobicistatu se slabými až středně silnými induktory CYP3A (např. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason a bosentan) se nedoporučuje (viz tabulka interakcí níže).

Na současné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 se vztahují stejná doporučení nezávisle na to, zda je darunavir potencovaný ritonavirem nebo kobicistatem (viz odstavec výše).

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným ritonavirem

Darunavir a ritonavir jsou inhibitory CYP3A, CYP2D6 a P-gp. Současné užívání darunaviru/ritonaviru s léčivými přípravky metabolizovanými převážně CYP3A a/nebo CYP2D6 nebo transportovanými P-gp může mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací těchto přípravků, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich léčebný účinek a nežádoucí účinky.

Darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být kombinován s léčivy, jejichž vylučování je vysoce závislé na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích a život ohrožujících příhod (nízký terapeutický index) (viz bod 4.3).

Současné podávání potencovaného darunaviru s léčivy, jejichž aktivní metabolit(y) se vytváří (vytvářejí) prostřednictvím CYP3A, může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím tohoto aktivního metabolitu (těchto aktivních metabolitů), což může potenciálně vést ke ztrátě jejich terapeutického účinku (viz tabulka interakcí uvedená níže).

Celkové zvýšení farmakokinetického účinku vyvolané ritonavirem vedlo přibližně ke 14násobnému zvýšení systémové expozice darunaviru po jedné perorálně podané dávce 600 mg darunaviru v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Z tohoto důvodu musí být darunavir užíván pouze v kombinaci s přípravkem, který je farmakokinetickým zesilovačem (viz bod 4.4 a 5.2).

Klinická studie, ve které byla použita směs léčivých přípravků metabolizovaných cytochromy CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, prokázala zvýšení aktivity CYP2C9 a CYP2C19 a inhibici aktivity CYP2D6 v přítomnosti přípravku darunavir/ritonavir, což lze přičíst přítomnosti nízkých dávek ritonaviru. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány CYP2D6 (jako např. flekainid, propafenon, metoprolol), může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků, což může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Společné podávání darunaviru a ritonaviru s léčivými přípravky primárně metabolizovaných CYP2C9 (jako např. warfarin) a CYP2C19 (jako např. methadon) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ačkoli účinek na CYP2C8 byl studován pouze *in vitro*, společné podávání darunaviru a ritonaviru a léčivých přípravků primárně metabolizovaných CYP2C8 (jako např. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid) může vést ke snížení systémové expozice těmito léčivými přípravky, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ritonavir inhibuje transportéry p-glykoproteinu OATP1B1 a OATP1B3 a současné užívání se substráty těchto transportérů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto látek (např. dabigatran-etexilát, digoxin, statiny a bosentan; viz níže uvedená tabulka interakcí).

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem potencovaným kobicistatem

Doporučení pro darunavir potencovaný ritonavirem s ohledem na substráty CYP3A4, CYP2D6, p-glykoprotein, OATP1B1 a OATP1B3 jsou podobná doporučením pro darunavir potencovaný kobicistatem (viz kontraindikace a doporučení uvedené v části výše). Kobicistat 150 mg užívaný s 800 mg darunaviru jednou denně zlepšuje farmakokinetické parametry darunaviru srovnatelným způsobem jako ritonavir (viz bod 5.2).

Na rozdíl od ritonaviru, kobicistat neindukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Tabulka interakcí

Studie interakcí byly provedeny jen u dospělých.

Některé ze studií interakcí (v tabulce níže označené #) byly provedeny s nižšími než doporučenými dávkami darunaviru nebo s odlišným dávkovacím režimem (viz bod 4.2 Dávkování). Účinky na současně podávané léčivé přípravky mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti.

Profil interakcí darunaviru záleží na tom, zda je ritonavir nebo kobicistat používán ke zlepšení farmakokinetiky proto se mohou u darunaviru lišit doporučení o současně užívané medikaci v závislosti na tom, zda je látka potencována ritonavirem nebo kobicistatem. Studie interakcí uvedené níže nebyly provedeny s darunavirem potencovaným kobicistatem. Stejná doporučení lze aplikovat i přestože nejsou specificky indikovány. Pro další informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Interakce mezi darunavirem/ritonavirem a antiretrovirovými i ne-antiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže. Směr šipky u každého z farmakokinetických parametrů je založen na 90% intervalu spolehlivosti poměru geometrických průměrů (GMR) v rozmezí (\leftrightarrow) 80 – 125 %, pod ním (\downarrow) nebo nad ním (\uparrow) (nebylo stanoveno „ND“).

Interakční profil darunaviru závisí na tom, zda se pro zlepšení farmakokinetiky použije ritonavir nebo kobicistat. Darunavir může mít různá doporučení pro současně užívané přípravky v závislosti na tom, zda je účinek látky potencovaný ritonavirem nebo kobicistatem. V tabulce níže je uveden konkrétní přípravek na zlepšení farmakokinetiky, pokud se doporučení liší. V případě, že jsou doporučení stejná pro přípravek PREZISTA současně užívaný s nízkou dávkou ritonaviru nebo kobicistatu, užívá se označení „potencovaná PREZISTA“.

Níže uvedený seznam příkladů lékových interakcí nezahrnuje všechny a proto je nutné se seznámit s informacemi týkajícími se metabolismu, způsobů interakce, potenciálních rizik a specifických působení u každého z přípravků, které mají být podávány současně s přípravkem PREZISTA.

INTERAKCE A DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Příklady léčivých přípravků podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
HIV ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory přenosu řetězce integrázou</i>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru \downarrow 22 % C _{24h} dolutegraviru \downarrow 38% C _{max} dolutegraviru \downarrow 11 % dolutegravir \leftrightarrow * * použitím křížového srovnání s předešlými farmakokinetickými údaji	Potencovaná PREZISTA s dolutegravirem může být užívána bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se zdá, že účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru není klinicky relevantní. Potencovaný přípravek PREZISTA podávaný společně s ritonavirem a raltegravirem lze použít bez úpravy dávkování.

<i>Nukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↓ 9 % C _{min} didanosinu ND C _{max} didanosinu ↓ 16 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci potencovaného přípravku PREZISTA podávaného společně s ritonavirem a didanosinem lze použít bez úpravy dávkování. Didanosin je nutno podávat na lačno, tedy 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání kombinace PREZISTA/ritonavir s potravou.
Tenofovir-disoproxil 245 mg jednou denně	AUC tenofoviru ↑ 22 % C _{min} tenofoviru ↑ 37 % C _{max} tenofoviru ↑ 24 % #AUC darunaviru ↑ 21 % # C _{min} darunaviru ↑ 24 % # C _{max} darunaviru ↑ 16 % (↑ tenofovir vzhledem k účinku na MDR-1 transport v tubulech ledvin)	Pokud je užíván potencovaný přípravek PREZISTA podávaný s ritonavirem v kombinaci s tenofovir-disoproxiilem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxicke látky. PREZISTA současně užívaná s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud je clearance kreatininu použita na úpravu dávky tenofovir-disoproxililu, viz bod 4.4.
Emtricitabin/tenofovir- alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s potencovaným přípravkem PREZISTA, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nebylo studováno. Na základě různých způsobů vylučování ostatních NRTI, zidovudinu, emtricitabinu, stavudinu, lamivudinu, které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, který není metabolizován CYP450, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a potencovaného přípravku PREZISTA.	Potencovaný přípravek PREZISTA podávaný s těmito NRTI lze použít bez úpravy dávkování. Přípravek PREZISTA současně užívaný s kobicistatem snižuje clearance kreatininu. Pokud se clearance kreatininu používá na úpravu dávky emtricitabinu nebo lamivudinu viz bod 4.4

<i>Nenukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirenzu ↑ 21 % C _{min} efavirenzu ↑ 17 % C _{max} efavirenzu ↑ 15 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C _{min} darunaviru ↓ 31 % # C _{max} darunaviru ↓ 15 % (↑ efavirenzu na základě inhibice CYP3A) (↓ darunaviru na základě indukce CYP3A)	Při současném užívání přípravku PREZISTA podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru, může být v kombinaci s efavirenzem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirenzu. Efavirenz v kombinaci s přípravkem PREZISTA/ritonavirem 800/100 mg jednou denně může vést k nižším než optimálním C _{min} . Je-li nutno podat efavirenz společně s kombinací PREZISTA/ritonavir, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.4). Současné užívání přípravku PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Etravirin 100 mg dvakrát denně	AUC etravirinu ↓ 37 % C _{min} etravirinu ↓ 49 % C _{max} etravirinu ↓ 32 % AUC darunaviru ↑ 15 % C _{min} darunaviru ↔ C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a etravirinem 200 mg dvakrát denně lze použít bez úpravy dávkování. Současné užívání přípravku PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Nevirapin 200 mg dvakrát denně	AUC nevirapinu ↑ 27 % C _{min} nevirapinu ↑ 47 % C _{max} nevirapinu ↑ 18 % # darunavir: koncentrace byly konzistentní s historickými údaji (↑ nevirapinu na základě inhibice CYP3A)	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a nevirapinem lze použít bez úpravy dávkování. Současné užívání přípravku PREZISTA/kobicistat se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Rilpivirin 150 mg jednou denně	AUC rilpivirinu ↑ 130 % C _{min} rilpivirinu ↑ 178 % C _{max} rilpivirinu ↑ 79 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 11 % C _{max} darunaviru ↔	Potencovaný přípravek PREZISTA a rilpivirinu lze použít bez úpravy dávkování.

<i>HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru[†]</i>		
<p>Atazanavir 300 mg jednou denně</p>	<p>AUC atazanaviru ↔ C_{min} atazanaviru ↑ 52 % C_{max} atazanaviru ↓ 11 % # AUC darunaviru ↔ # C_{min} darunaviru ↔ # C_{max} darunaviru ↔</p> <p>Atazanavir: srovnání atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg jednou denně proti atazanaviru 300 mg jednou denně v kombinaci s darunavirem/ritonavirem 400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně v kombinaci s atazanavirem 300 mg jednou denně</p>	<p>Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování.</p> <p>PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC indinaviru ↑ 23 % C_{min} indinaviru ↑ 125 % C_{max} indinaviru ↔ # AUC darunaviru ↑ 24 % # C_{min} darunaviru ↑ 44 % # C_{max} darunaviru ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: srovnání indinaviru/ritonaviru 800/100 mg dvakrát denně proti indinaviru/darunaviru/ritonaviru 800/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci s indinavirem 800 mg dvakrát denně</p>	<p>Pokud je indinavir užíván v kombinaci s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, může být v případě nesnášenlivosti přípustná úprava dávky indinaviru z 800 mg dvakrát denně na 600 mg dvakrát denně.</p> <p>PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).</p>
<p>Sachinavir 1 000 mg dvakrát denně</p>	<p># AUC darunaviru ↓ 26 % # C_{min} darunaviru ↓ 42 % # C_{max} darunaviru ↓ 17 % AUC sachinaviru ↓ 6 % C_{min} sachinaviru ↓ 18 % C_{max} sachinaviru ↓ 6 %</p> <p>Sachinavir: srovnání sachinaviru/ritonaviru 1 000/100 mg dvakrát denně proti sachinaviru/darunaviru/ritonaviru 1 000/400/100 mg dvakrát denně Darunavir: srovnání darunaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denně proti darunaviru/ritonaviru 400/100 mg v kombinaci se sachinavirem 1 000 mg dvakrát denně</p>	<p>Kombinace přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sachinavirem se nedoporučuje.</p> <p>PREZISTA podávaná současně s kobicistatem se nemá používat v kombinaci s jinou antiretrovirovou látkou, která vyžaduje zlepšení farmakokinetiky prostřednictvím současného užívání inhibitoru CYP3A4 (viz bod 4.5).</p>

HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru[‡]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↑ 9 % C _{min} lopinaviru ↑ 23 % C _{max} lopinaviru ↓ 2 % AUC darunaviru ↓ 38% [‡] C _{min} darunaviru ↓ 51 % [‡] C _{max} darunaviru ↓ 21 % [‡]	Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↔ C _{min} lopinaviru ↑ 13 % C _{max} lopinaviru ↑ 11 % AUC darunaviru ↓ 41 % C _{min} darunaviru ↓ 55 % C _{max} darunaviru ↓ 21 % [‡] založeno na hodnotách nenormalizovaných dávek	
ANTAGONISTÉ CCR5		
Maravirok 150 mg dvakrát denně	AUC maraviroku ↑ 305 % C _{min} maraviroku ND C _{max} maraviroku ↑ 129 % Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.	Dávka maraviroku při současném podávání se potencovaným přípravkem PREZISTA má být 150 mg dvakrát denně.
ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTORU		
Afluzosin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek PREZISTA zvýší koncentraci afluzosinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován potencovaným přípravkem PREZISTA.	Současné užívání s potencovaným přípravkem PREZISTA může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.
ANTIANGIÓZNÍ PŘÍPRAVKY/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systémový) Mexiletin Propafenon	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A and/or CYP2D6)	Je třeba opatrnosti a je doporučeno sledování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána s potencovaným přípravkem PREZISTA.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin		Potencovaný přípravek PREZISTA a amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, nebo ranolazin je kontraindikován (viz bod 4.3).

<p>Digoxin 0,4 mg jednotlivá dávka</p>	<p>AUC digoxinu ↑ 61 % C_{min} digoxinu ND C_{max} digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice P-gp)</p>	<p>U pacientů, kteří jsou léčeni potencovaným přípravkem PREZISTA se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku předepisovány co nejnižší možné dávky digoxinu vzhledem k nízkému terapeutickému indexu digoxinu. Dávka digoxinu by měla být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.</p>
ANTIBIOTIKA		
<p>Klarithromycin 500 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC klarithromycinu ↑ 57 % C_{min} klarithromycinu ↑ 174 % C_{max} klarithromycinu ↑ 26 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C_{min} darunaviru ↑ 1 % # C_{max} darunaviru ↓ 17 % Koncentrace metabolitu 14-OH-klarithromycinu nebyly při kombinaci s přípravkem PREZISTA/ritonavirem detekovatelné. (↑ klarithromycinu na základě inhibice CYP3A a možné inhibice P-gp)</p>	<p>Při kombinaci klarithromycinu s potencovaným přípravkem PREZISTA, je nutná opatrnost.</p> <p>U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku klarithromycin pro doporučenou dávku.</p>
ANTIKOAGULANCIA/INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
<p>Apixaban Rivaroxaban</p>	<p>Nebylo studováno. Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito antikoagulancii může zvýšit koncentrace antikoagulancia. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)</p>	<p>Použití potencovaného přípravku PREZISTA s přímými perorálními antikoagulancii (DOAC), která jsou metabolizována CYP3A4 a transportována P-gp, se nedoporučuje, protože to může vést ke zvýšenému riziku krvácení.</p>

<p>Dabigatran-etexilát Edoxaban</p>	<p>Dabigatran-etexilát (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg</u> <u>jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 72 % C_{max} dabigatranu ↑ 64 %</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou</u> <u>denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 18 % C_{max} dabigatranu ↑ 22 %</p> <p><u>darunavir/kobicistat 800/150 mg</u> <u>jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 164 % C_{max} dabigatranu ↑ 164 %</p> <p><u>darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou</u> <u>denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 88 % C_{max} dabigatranu ↑ 99 %</p>	<p>Darunavur/ritonavir: Klinické sledování a/nebo snížení dávky DOAC je třeba zvážit, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem PREZISTA/rtv.</p> <p>Darunavir/kobicistat: Klinické sledování a/nebo snížení dávky DOAC je nutné, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem PREZISTA/kobi.</p>
<p>Tikagrelor</p>	<p>Na základě teoretických úvah se očekává, že současné podávání tikagreloru s potencovaným přípravkem PREZISTA může zvýšit koncentrace tikagreloru v plazmě (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu).</p>	<p>Současné podání potencovaného přípravku PREZISTA s tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
<p>Klopidogrel</p>	<p>Nebylo studováno. Předpokládá se, že současné podávání klopidogrelu s potencovaným přípravkem PREZISTA sníží plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.</p>	<p>Současné podávání klopidogrelu s potencovaným přípravkem PREZISTA se nedoporučuje. Doporučuje se užití jiných antiagregancií, která nejsou ovlivněna inhibicí nebo indukcí CYP (např. prasugrel).</p>
<p>Warfarin</p>	<p>Nebylo studováno. Při současném užívání potencovaného přípravku PREZISTA s warfarinem může být ovlivněna koncentrace warfarinu.</p>	<p>Při užívání warfarinu s potencovaným přípravkem PREZISTA by měl být sledován INR (International Normalized Ratio).</p>
<p>ANTIKONVULZIVA</p>		
<p>Fenobarbital Fenytoin</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují koncentrace darunaviru v plazmě a přípravku zlepšujícího jeho farmakokinetiku. (indukce enzymů CYP450)</p>	<p>PREZISTA podávaná s nízkou dávkou ritonaviru by se v kombinaci s těmito látkami neměla užívat.</p> <p>Podávání těchto léčivých přípravků v kombinaci PREZISTA/kobicistat je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>

<p>Karbamazepin 200 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC karbamazepinu ↑ 45 % C_{min} karbamazepinu ↑ 54 % C_{max} karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C_{min} darunaviru ↓ 15 % C_{max} darunaviru ↔</p>	<p>Pro přípravek PREZISTA/ritonavir se nedoporučuje úprava dávkování. Je-li nutno kombinovat přípravek PREZISTA/ritonavir a karbamazepin, je pacienty nutno monitorovat na potenciální nežádoucí účinky spojené s karbamazepinem. Je nutno monitorovat koncentrace karbamazepinu a pro adekvátní odpověď titrovat jeho dávku. Z uvedených poznatků vyplývá, že při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir může být nutné dávku karbamazepinu snížit o 25 % - 50 %.</p> <p>Použití karbamazepinu s přípravkem PREZISTA a kobicistatem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
<p>Klonazepam</p>	<p>Nebylo studováno. Podávání potencovaného přípravku PREZISTA s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Pokud se podává potencovaný přípravek PREZISTA s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.</p>
ANTIDEPRESIVA		
<p>Paroxetin 20 mg jednou denně</p> <p>Sertralin 50 mg jednou denně</p> <p>Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon</p>	<p>AUC paroxetinu ↓ 39% C_{min} paroxetinu ↓ 37% C_{max} paroxetinu ↓ 36% AUC[#] darunaviru ↔ C_{min}[#] darunaviru ↔ C_{max}[#] darunaviru ↔ AUC sertralinu ↓ 49% C_{min} sertralinu ↓ 49% C_{max} sertralinu ↓ 44% AUC[#] darunaviru ↔ C_{min}[#] darunaviru ↓ 6% C_{max}[#] darunaviru ↔</p> <p>Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)</p>	<p>Pokud jsou antidepresiva současně podávána s potencovaným přípravkem PREZISTA, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi antidepresiv. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba potencovaným přípravkem PREZISTA mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď.</p> <p>Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává potencovaný přípravek PREZISTA s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.</p>
ANTIDIABETIKA		
<p>Metformin</p>	<p>Nebylo studováno. Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek PREZISTA podávaný současně s kobicistatem zvýší plazmatické koncentrace metforminu (inhibice MATE1).</p>	<p>Je doporučeno pečlivé sledování pacienta a úprava dávkování metforminu u pacientů, kteří užívají přípravek PREZISTA s kobicistatem. (neplatí pro přípravek PREZISTA podávaný současně s ritonavirem)</p>

ANTIDIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s potencovaným přípravkem PREZISTA je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450 ritonavirem) Koncentrace vorikonazolu mohou být zvýšeny nebo sníženy, pokud je přípravek PREZISTA současně podáván s kobicistatem. (inhibice enzymů CYP450)	Vorikonazol by neměl být užíván současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Nebylo studováno. Potencovaná PREZISTA může zvýšit plazmatické koncentrace antimykotika posakonazol, isavukonazol, itrakonazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp) Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC _{24h} darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je zapotřebí současné užívání, neměla by denní dávka intrakonazolu překročit 200 mg.
PŘÍPRAVKY NA LÉČBU DNY		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba potencovaným přípravkem PREZISTA, se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je použití potencovaného přípravku PREZISTA s kolchicinem kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIMALARIKA		
Artemether/lumefantrin 80/480 mg, 6 dávek v 0., 8., 24., 36., 48. a 60. hodině	AUC artemetheru ↓ 16 % C _{min} artemetheru ↔ C _{max} artemetheru ↓ 18 % AUC dihydroartemisininu ↓ 18 % C _{min} dihydroartemisininu ↔ C _{max} dihydroartemisininu ↓ 18 % AUC lumefantrinu ↑ 175 % C _{min} lumefantrinu ↑ 126 % C _{max} lumefantrinu ↑ 65 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 13 % C _{max} darunaviru ↔	Kombinaci potencovaného přípravku PREZISTA a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.

ANTITUBERKULOTIKA		
Rifampicin Rifapentin	Nebylo studováno. Rifapentin a rifampicin jsou silné induktory CYP3A a bylo prokázáno, že způsobují hluboké poklesy v koncentracích jiných proteázových inhibitorů, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi a rozvoji rezistence (indukce enzymu CYP450). Během pokusů překonat sníženou expozici zvýšením dávky jiných proteázových inhibitorů s nízkou dávkou ritonaviru byla zjištěna vysoká frekvence jaterních reakcí u rifampicinu.	Kombinace rifapentinu a potencionovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje. Kombinace rifampicinu a potencionovaného přípravku PREZISTA je kontraindikována (viz bod 4.3).
Rifabutin 150 mg obden	AUC ^{**} rifabutinu ↑ 55 % C _{min} ^{**} rifabutinu ↑ ND C _{max} ^{**} rifabutinu ↔ AUC darunaviru ↑ 53 % C _{min} darunaviru ↑ 68 % C _{max} darunaviru ↑ 39 % ^{**} součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) Studie interakcí ukázala srovnatelnou denní systémovou expozici rifabutinu při léčbě 300 mg jednou denně a léčbě 150 mg obden společně s kombinací PREZISTA/ritonavir (600/100 mg dvakrát denně) s přibližně 10násobným zvýšením denní expozice aktivnímu metabolitu 25- <i>O</i> -desacetylrifabutinu. AUC pro součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25- <i>O</i> -desacetylrifabutin metabolit) byla zvýšena 1,6násobně, zatímco C _{max} zůstávala srovnatelná. Údaje o srovnání se 150 mg jednou denně chybějí. (Rifabutin je induktorem a substrátem CYP3A). Při podání přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru spolu s rifabutinem (150 mg obden) bylo pozorováno zvýšení systémové expozice darunaviru.	U pacientů léčených kombinací přípravku PREZISTA s ritonavirem je vhodné snížit obvyklou dávku rifabutinu 300 mg/den o 75 % (tj. rifabutin 150 mg obden) a zvýšit sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem. V případě problému s bezpečností je nutno zvážit další prodloužení intervalu mezi dávkami rifabutinu a/nebo monitorování hladin rifabutinu. Pozornost je nutno věnovat doporučeným postupům pro léčbu tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV. Na základě bezpečnostního profilu kombinace PREZISTA/ritonavir není tento vzestup expozice darunaviru v přítomnosti rifabutinu důvodem pro úpravu dávky kombinace PREZISTA/ritonavir. Na základě farmakokinetického modelu je vhodné snížení dávky o 75 % také u pacientů léčených jinými dávkami rifabutinu než 300 mg/den. Současné podávání přípravku PREZISTA s kobicistatem a rifabutinem není doporučeno.

ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin Everolimus Irinotekan	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antineoplastik. (inhibice CYP3A)	Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena, pokud jsou podávány současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků obvykle spojovaných s těmito látkami. Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci některého z těchto antineoplastik s potencovaným přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru. Současné použití everolimu nebo irinotekanu a potencovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Kvetiapin	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A)	Souběžné podávání kombinace potencovaného přípravku PREZISTA a kvetiapiinu je kontraindikováno, protože by to mohlo zvýšit toxicitu související s kvetiapiinem. Zvýšená koncentrace kvetiapiinu může vést ke komatu (viz bod 4.3).
Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)	Může být třeba snížit dávku těchto léčivých přípravků, pokud jsou podávány spolu s potencovaným přípravkem PREZISTA. Souběžné podávání potencovaného přípravku PREZISTA a lurasidonu, pimozidu nebo sertindolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BETABLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nebylo studováno. Očekává se, že potencovaný přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)	Při současném podávání potencovaného přípravku PREZISTA s betablokátorů je doporučeno klinické sledování. Je třeba zvážit snížení dávky betablokátoru.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebylo studováno. Při podávání potencovaného přípravku PREZISTA je možné očekávat zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D)	Pokud jsou tato léčiva podávána současně s potencovaným přípravkem PREZISTA, doporučuje se klinické sledování léčebných a nežádoucích účinků.

KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	<p>Flutikason: v klinické studii, kdy byly tobolky ritonaviru 100 mg podávány dvakrát denně současně s 50 µg flutikason-propionátu (4x denně) intranazálně po 7 dní zdravým subjektům, se významně zvýšily plazmatické hladiny flutikason-propionátu, zatímco hladiny endogenního kortizolu poklesly přibližně o 86 % (při 90% intervalu spolehlivosti 82 - 89 %). Vyšší účinky lze očekávat, pokud je flutikason inhalován. Systémové kortikosteroidní účinky včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni ritonavirem a inhalovali nebo si aplikovali intranazálně flutikason. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou dosud známy.</p> <p>Další kortikosteroidy: interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být zvýšeny v případě současného podávání s potencovaným přípravkem PREZISTA, což vede k redukci sérových koncentrací kortizolu.</p>	<p>Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA a kortikosteroidů (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, může zvyšovat riziko vzniku účinků systémově podávaných kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese.</p> <p>Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převažuje nad rizikem a v takovém případě musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu systémových účinků kortikosteroidů.</p> <p>Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason, musí být zváženy, hlavně v případě dlouhodobého používání.</p>
Dexamethason (systémový)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plazmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason by měl být v kombinaci s potencovaným přípravkem PREZISTA užíván s opatrností.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a potencovaného přípravku PREZISTA může zvyšovat plazmatické koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo a jeho přípravků zlepšující farmakokinetiku.	<p>Při současném podávání s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat toleranci pacienta k bosentanu.</p> <p>Není doporučeno současné podávání přípravku PREZISTA s kobicistatem a bosentanem.</p>
PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
Proteázové inhibitory NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Potencovaný přípravek PREZISTA může zvýšit expozici ke grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3.).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může potencovaný přípravek PREZISTA zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (inhibice P-gp, BCRP a/nebo OATP1B/3)	Nedoporučuje se současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s glekaprevirem/pibrentasvirem.

ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje plazmatické koncentrace darunaviru a přípravků zlepšujících jeho farmakokinetiku. (indukce CYP450)	Potencovaný přípravek PREZISTA nesmí být užíván společně s přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>) (viz bod 4.3). Jestliže pacient již třezalku užívá, ukončete její užívání a v případě možnosti zkontrolujte virové hladiny. Expozice darunaviru (a také expozice ritonaviru) mohou po ukončení podávání třezalky stoupat. Indukční účinek může po ukončení léčby třezalkou přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Lovastatin Simvastatin	Nebylo studováno. U lovastatinu a simvastatinu se při současně léčbě potencionálním přípravkem PREZISTA očekává výrazné zvýšení jejich plazmatických koncentrací. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání potencionálního přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru s lovastatinem a simvastatinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).
Atorvastatin 10 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↑ 3 – 4krát C _{min} atorvastatinu ↑ ≈5,5 - 10krát C _{max} atorvastatinu ↑ ≈2krát # darunavir/ritonavir AUC atorvastatinu ↑ 290 % ^Ω C _{max} atorvastatinu ↑ 319 % ^Ω C _{min} atorvastatinu ND ^Ω ^Ω s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a potencionálního přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu atorvastatinem v dávce 10 mg jednou denně. Postupným zvyšováním dávky atorvastatinu může být dosaženo uspokojivé léčebné odpovědi.
Pravastatin 40 mg jednotlivá dávka	AUC pravastatinu ↑ 81 % [¶] C _{min} pravastatinu ND C _{max} pravastatinu ↑ 63 % [¶] u omezeného počtu subjektů byl pozorován až pětinašobný vzestup	Pokud je žádoucí současné užívání pravastatinu a potencionálního přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou pravastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.
Rosuvastatin 10 mg jednou denně	AUC rosuvastatinu ↑ 48 % C _{max} rosuvastatinu ↑ 144 % na základě údajů publikovaných u darunaviru/ritonaviru AUC rosuvastatinu ↑ 93 % [§] C _{max} rosuvastatinu ↑ 277 % [§] C _{min} rosuvastatinu ND [§] [§] s darunavirem/kobicistatem 800/150 mg	Pokud je žádoucí současné užívání rosuvastatinu a potencionálního přípravku PREZISTA, doporučuje se zahájit léčbu co nejnižší možnou dávkou rosuvastatinu a dávku postupně zvyšovat až do dosažení požadovaného klinického účinku, za současného sledování bezpečnosti.

JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINY LIPIDŮ		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se očekává, že potencionovaný přípravek PREZISTA zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTAGONISTÉ H₂-RECEPTORU		
Ranitidin 150 mg dvakrát denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Potencionovaný přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s antagonisty H ₂ -receptorů bez úpravy dávkování.
IMMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nebylo studováno. Expozice těchto imunosupresiv bude zvýšena, pokud budou podávány s potencionovým přípravkem PREZISTA. (inhibice CYP3A)	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické sledování imunosupresivní látky. Současné použití everolimu a potencionovaného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.
INHALAČNÍ BETA MIMETIKA		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a potencionovaného darunaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a potencionovaného přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, vzniku palpitací a sinusové tachykardie.
OPIOIDY / LÉČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH		
Methadon individuální dávka v rozmezí od 55 mg do 150 mg jednou denně	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C _{min} R(-) methadonu ↓ 15 % C _{max} R(-) methadonu ↓ 24 % Oproti tomu kombinace PREZISTA/kobicistat může zvýšit plazmatické koncentrace methadonu (viz SPC kobicistatu).	Při zahájení společného podávání s potencionovým přípravkem PREZISTA není nutno upravovat dávkování methadonu. Úprava dávky methadonu však může být nutná při současném podávání po delší období. Proto se doporučuje klinické monitorování, protože u některých pacientů je třeba upravit udržovací léčbu.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg – 16/4 mg jednou denně	AUC buprenorfinu ↓ 11 % C _{min} buprenorfinu ↔ C _{max} buprenorfinu ↓ 8 % AUC norbuprenorfinu ↑ 46 % C _{min} norbuprenorfinu ↑ 71 % C _{max} norbuprenorfinu ↑ 36 % AUC naloxonu ↔ C _{min} naloxonu ND C _{max} naloxonu ↔	Klinický význam zvýšení farmakokinetických parametrů norbuprenorfinu nebyl stanoven. Úprava dávkování buprenorfinu pravděpodobně není při současném podávání s potencionovým přípravkem PREZISTA nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiatové toxicity.

Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencovaný přípravek PREZISTA zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném užívání potencovaného přípravku PREZISTA s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování
ESTROGENOVÁ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně)	AUC drospirenonu ↑ 58 % [€] C _{min} drospirenonu ND [€] C _{max} drospirenonu ↑ 15 % [€] AUC ethinylestradiolu ↓ 30 % [€] C _{min} ethinylestradiolu ND [€] C _{max} ethinylestradiolu ↓ 14 % [€] [€] s darunavirem/kobicistatem	Pokud se s přípravky obsahujícími drospirenon podává přípravek PREZISTA, doporučuje se kvůli potenciálu k hyperkalemii klinické sledování. Při současném užívání potencovaného přípravku PREZISTA a estrogenních antikoncepčních přípravků se doporučuje využít alternativní nebo doplňující antikoncepční metody. Pacientky, které užívají estrogeny v rámci hormonální substituční léčby, mají být klinicky sledovány pro možnost známek estrogenní deficience.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu ↓ 44 % ^β C _{min} ethinylestradiolu ↓ 62 % ^β C _{max} ethinylestradiolu ↓ 32 % ^β AUC norethisteronu ↓ 14 % ^β C _{min} norethisteronu ↓ 30 % ^β C _{max} norethisteronu ↔ ^β ^β s darunavirem/ritonavirem	
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		
Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s naloxegolem je kontraindikováno.
INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)		
Léčba erektilní dysfunkce Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Ve studiích interakcí [#] byla systémová expozice sildenafilu srovnatelná po užití jedné dávky 100 mg sildenafilu samostatně a po užití jedné dávky 25 mg sildenafilu současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinace avanafilu a potencovaného přípravku PREZISTA je kontraindikována (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce spolu s potencovaným přípravkem PREZISTA je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání potencovaného přípravku PREZISTA se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafillem, doporučuje se nepřekročit jednotlivou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednotlivou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednotlivou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin.

<p>Léčba plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a potencioného přípravku PREZISTA může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně s potencioným přípravkem PREZISTA nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání potencioného přípravku PREZISTA a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a potencioného přípravku PREZISTA se nedoporučuje.</p>
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
<p>Omeprazol 20 mg jednou denně</p>	<p># AUC darunaviru ↔ # C_{min} darunaviru ↔ # C_{max} darunaviru ↔</p>	<p>Potencioný přípravek PREZISTA může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování PREZISTA</p>
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
<p>Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální) Triazolam Zolpidem</p> <p>Midazolam (perorální) Triazolam</p>	<p>Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání potencioného přípravků PREZISTA může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků.</p> <p>Pokud je současně s potencioným přípravkem PREZISTA podáván parenterální midazolam může to způsobit velké zvýšení koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje ze současného užívání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteáz předpokládají možné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu 3-4x.</p>	<p>Je doporučeno klinické sledování v případě současného podání potencioného přípravku PREZISTA s těmito sedativy/hypnotiky. Podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a triazolamu je kontraindikováno.</p> <p>Společné podání přípravků PREZISTA/ritonaviru s parenterálním midazolamem by mělo být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační nedostatečnosti a/nebo prodloužené sedace. Je třeba zvážit úpravu dávkování midazolamu zejména, pokud je podávána více než jedna dávka midazolamu.</p> <p>Potencioný přípravek PREZISTA s triazolamem a perorálním midazolamem je kontraindikován (viz bod 4.3).</p>

LÉČBA PŘEDČASNÉ EJAKULACE		
Dapoxetin	Nebylo studováno.	Současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s dapoxetinem je kontraindikováno.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nebylo studováno.	Je třeba opatrnosti a sledování nežádoucích účinků fesoteridonu nebo solifenacinu. Možná bude nutné snížit dávku fesoteridonu nebo solifenacinu.

Studie byly provedeny při dávkách darunaviru nižších než doporučených nebo při různých dávkovacích režimech (viz bod 4.2 Dávkování)

† Účinnost a bezpečnost podávání přípravku PREZISTA se 100 mg ritonaviru a kterýmkoli dalším HIV PI (např. (fos)amprenavirem a tipranavirem) nebyly u pacientů s HIV stanoveny. Podle současných léčebných postupů se podávání více než jednoho inhibitoru proteázy obecně nedoporučuje.

‡ Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem v dávce 300 mg jednou denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že před rozhodnutím použít antivirotikum k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně ke snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence je nutno vzít v úvahu údaje získané u zvířat a klinickou zkušenost u těhotných žen.

U těhotných žen nejsou k dispozici odpovídající, dobře kontrolované studie sledující vliv darunaviru na těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru by měl být užíván během těhotenství pouze, pokud přínos léčby převyšuje možné riziko.

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg těhotenství může vést k nízké expozici darunaviru (viz bod 5.2), což může být spojeno se zvýšeným rizikem selhání léčby a zvýšeným rizikem přenosu HIV na dítě. Léčba přípravkem PREZISTA/kobicistatem se v těhotenství nemá zahajovat, a ženy, které během léčby přípravkem PREZISTA/kobicistatem otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda je darunavir vylučován do mateřského mléka. Ve studiích na laboratorních potkanech bylo prokázáno vylučování darunaviru do mléka a vysoké hladiny (1 000 mg/kg/den) měly za následek toxické účinky na potomstvo.

Ženy užívající přípravek PREZISTA mají být poučeny, aby nekojily z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

Údaje o účinku darunaviru na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. U laboratorních potkanů, kterým byl podáván darunavir, nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

PREZISTA v kombinaci s kobicistatem nebo ritonavirem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů však byly během léčby přípravkem PREZISTA podávaným s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru hlášeny závratě. Je to nutné mít na paměti při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Během klinického vývojového programu (n = 2 613 již dříve léčených subjektů, u kterých byla zahájena léčba kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně), se u 51,3 % subjektů objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Celková průměrná doba léčby byla 95,3 týdne. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky z klinických studií a spontánních hlášení byly průjem, nauzea, vyrážka, bolest hlavy a zvracení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky jsou akutní selhání ledvin, infarkt myokardu, imunorestituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, osteonekróza, průjem, hepatitida a pyrexie.

Podle 96týdenní analýzy byl bezpečnostní profil kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně u dosud neléčených pacientů podobný profilu zjištěnému u kombinace PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již léčených pacientů s výjimkou nauzey, která byla pozorována častěji u pacientů dosud neléčených. Intenzita nauzey byla převážně mírná. Ve 192týdenní analýze u dosud neléčených pacientů, u kterých střední doba léčby kombinací PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně byla 162,5 týdne, nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy.

Během klinické studie fáze III GS-US-216-130 s darunavirem/kobicistatem (n = 313 dosud neléčených a již léčených pacientů), zaznamenalo 66,5 % osob alespoň jeden nežádoucí účinek. Léčba trvala průměrně 58,4 týdne. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly průjem (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežádoucí účinky jsou diabetes melitus, hypersenzitivita (na přípravek), imunorestituční zánětlivý syndrom, vyrážka a zvracení.

Pro informace o kobicistatu nahlédněte do Souhrnu údajů o přípravku kobicistatu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a kategorie frekvence. V každé kategorii frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností. Kategorie frekvencí jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky s darunavirem/ritonavirem pozorované v klinických studiích a post-marketingu

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	
méně časté	herpes simplex
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
méně časté	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
vzácné	zvýšení počtu eosinofilů

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom, hypersenzitivita (léková)
<i>Endokrinní poruchy</i>	
méně časté	hypotyreóza, zvýšení tyreostimulačního hormonu v krvi
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
méně časté	dna, anorexie, snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti, hyperglykemie, insulinová rezistence, snížení HDL, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	insomnie
méně časté	deprese, dezorientace, úzkost, porucha spánku, neobvyklé sny, noční můry, snížení libida
vzácné	stav zmatenosti, změna nálady, neklid
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolest hlavy, periferní neuropatie, závratě
méně časté	letargie, parestezie, hypestezie, dysgeuzie, porucha pozornosti, porucha paměti, somnolence
vzácné	synkopa, konvulze, ageuzie, porucha spánkového rytmu
<i>Poruchy oka</i>	
méně časté	překrvení spojivky, suché oko
vzácné	porucha zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	
méně časté	vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	
méně časté	infarkt myokardu, angina pectoris, prodloužený QT na EKG, tachykardie
vzácné	akutní infarkt myokardu, sinová bradykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	
méně časté	hypertenze, návaly
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
méně časté	dyspnoe, kašel, epistaxe, podráždění hrdla
vzácné	rinorea

<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem
časté	zvracení, nauzea, bolest břicha, zvýšení krevní amylázy, dyspepsie, distenze břicha, flatulence
méně časté	pankreatitida, gastritida, gastroezofageální reflux, aftózní stomatitida, regurgitace žaludečního obsahu, sucho v ústech, břišní diskomfort, zácpa, zvýšení lipázy, říhání, orální dysestezie
vzácné	stomatitida, hematemeza, cheilitida, suché rty, povleklý jazyk
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšení alaninaminotransferázy
méně časté	hepatitida, cytolytická hepatitida, steatóza jater, hepatomegalie, zvýšení transamináz, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
časté	vyrážka (včetně makulózní, makulopapulózní, papulózní, erytematické a svědivé vyrážky), pruritus
méně časté	angioedém, generalizovaná vyrážka, alergická dermatitida, kopřivka, ekzém, erytém, hyperhidróza, noční pocení, alopecie, akné, suchá kůže, pigmentace nehtů
vzácné	DRESS, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, dermatitida, seboroická dermatitida, kožní léze, xeroderma
není známo	toxická epidermální nekrolýza, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
méně časté	myalgie, osteonekróza, svalové stahy, svalová slabost, artralgie, bolest končetin, osteoporóza, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi
vzácné	muskoskeletální ztuhlost, artritida, ztuhlost kloubů
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
méně časté	akutní selhání ledvin, selhání ledvin, nefrolitiáza, zvýšení kreatininu v krvi, proteinurie, bilirubinurie, dysurie, nykturie, polakisurie

vzácné	snížení clearance kreatininu ledvinami
vzácné	krystalová nefropatie [§]
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	erektální dysfunkce, gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	astenie, únava
méně časté	pyrexie, bolest na hrudi, periferní otok, malátnost, pocit tepla, podráždění, bolest
vzácné	zimnice, neobvyklý pocit, xeróza

[§] nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Nežádoucí účinky pozorované u darunavirem/kobicistatem u dospělých pacientů

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
časté	hypersenzitivita (léková)
méně časté	imunorestituční zánětlivý syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	anorexie, diabetes melitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	nenormální sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
velmi časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem, nauzea
časté	zvracení, bolesti břicha, zvětšení břicha, dyspepsie, flatulence, zvýšená hladina pankreatických enzymů
méně časté	akutní pankreatitida,
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšená hladina hepatálních enzymů
méně časté	hepatitida*, cytolytická hepatitida*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
velmi časté	Vyrážka (zahrnující makulární, makulopapilární, papulární erytemy, lokalizované či generalizované vyrážky a alergické dermatitidy)
časté	angioedém, pruritus, urtikarie

vzácné	Reakce na léčivou látku s eosinofilií a systémovými příznaky*, Stevens-Johnsonův syndrom*
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Toxická epidermální nekrolýza*, akutní generalizovaný pustulózní exantém*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
časté	myalgie
méně časté	osteonekróza*
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
vzácné	krystalová nefropatie*§
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	gynekomastie*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	únava
méně časté	astenie
<i>Vyšetření</i>	
časté	zvýšená hladina kreatininu v krvi

* tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny v klinických studiích s darunavirem/kobicistatem, ale byly zaznamenány během léčby s darunavirem/ritonavirem a mohou být také očekávány u darunaviru/kobicistatu.

§ nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

V klinických studiích byla vyrážka nejčastěji mírná až středně těžká, často se vyskytovala během prvních čtyř týdnů léčby a s dalším podáváním vymizela. Pro případy těžkých kožních reakcí je varování uvedeno v bodu 4.4. Ve studii s jednou skupinou, která hodnotila darunavir 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem 150 mg jednou denně a jinými antiretrovirovými, 2,2 % pacientů ukončilo léčbu kvůli vyrážce.

Během klinického vývojového programu s raltegravirem u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na kauzalitu, častější u režimů obsahujících přípravek PREZISTA + raltegravir ve srovnání s režimy obsahujícími přípravek PREZISTA bez raltegraviru nebo raltegravir bez přípravku PREZISTA. Vyrážka, která byla zkoušejícím považována za související s prodáním léčivého přípravku, měla výskyt podobný. Podíly výskytu vyrážky (všech kauzalit) upravené podle expozice byly 10,9; 4,2 resp. 3,8 na 100 pacientoroků; a u vyrážky spojené s podáním léčivého přípravku 2,4; 1,1 resp. 2,3 na 100 pacientoroků. Vyrážky pozorované v klinických studiích byly většinou mírné až středně těžké a nevedly k ukončení léčby (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Muskuloskeletální abnormality

Při užití proteázových inhibitorů zejména v kombinaci s NRTIs byly hlášeny zvýšení CPK, myalgie, myositida a vzácně rhabdomyolýza.

Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s všeobecně uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Frekvence výskytu není známa (viz bod 4.4).

Imunorestituční zánětlivý syndrom

U HIV infikovaných pacientů se závažnou imunitní deficiencí se mohou při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení u hemofilických pacientů

U hemofilických pacientů léčených antiretrovirovými proteázovými inhibitory byly hlášeny případy zvýšeného spontánního krvácení (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Posouzení bezpečnosti přípravku PREZISTA s ritonavirem u pediatrických pacientů je založeno na 48týdenní analýze údajů o bezpečnosti ze dvou studií fáze II. Hodnoceny byly následující populace pacientů (viz bod 5.1)

- 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými, kteří dostávali tablety PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s jinými antiretrovirovými.
- 21 dětských pacientů infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirovými ve věku 3 až < 6 let a s tělesnou hmotností 10 až < 20 kg (16 účastníků od 15 kg do < 20 kg), kteří dostávali perorální suspenzi PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s dalšími antiretrovirovými
- 12 dětských pacientů infikovaných virem HIV-1 dosud neléčených antiretrovirovými ve věku od 12 do 17 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří dostávali tablety přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru jednou denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými (viz bod 5.1).

Celkově byl bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u dospělé populace.

Hodnocení bezpečnosti přípravku PREZISTA s kobicistatem u pediatrických pacientů bylo provedeno v klinické studii GS-US-216-0128 (již léčení, virologicky suprimování, n=7) u dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Bezpečnostní analýzy provedené v této studii u dospívajících subjektů v porovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru a kobicistatu u dospělých subjektů neodhalily žádné nové bezpečnostní problémy.

Další skupiny pacientů

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Mezi 1 968 pacienty léčenými přípravkem PREZISTA podávaným s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně), kteří již byli dříve léčení, bylo 236 pacientů infikováno současně hepatitidou B nebo C. U současně infikovaných pacientů byla vyšší pravděpodobnost výchozího a náhlého zvýšení jaterních aminotransferáz než u pacientů bez chronické virové hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem PREZISTA podávaným s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru jsou u lidí omezené. Jednorázová dávka perorálního roztoku darunaviru až do 3 200 mg a darunaviru tablet až do dávky 1 600 mg v kombinaci s ritonavirem byly podány zdravým dobrovolníkům bez neobvyklých symptomatických projevů.

Proti předávkování přípravkem PREZISTA neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování přípravkem PREZISTA spočívá v celkové podpůrné léčbě, včetně sledování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivé látky významně přispěla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémové použití, inhibitory proteázy, ATC kód: J05AE10

Mechanismus účinku

Darunavir je inhibitor dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy (K_D $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic.

Antivirové účinky *in vitro*

Darunavir je účinný proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům HIV-1 a laboratorním kmenům HIV-2 v akutně infikovaných T-buněčných liniích, mononukleárních buňkách lidské periferní krve a v lidských monocitech/makrofázích s mediánem EC_{50} hodnot v rozmezí od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivirový účinek proti širokému spektru HIV-1 skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O primárních izolátů s EC_{50} hodnotami v rozmezí od < 0,1 do 4,3 nM.

Hodnoty EC_{50} jsou značně pod 50 % koncentrace buněčné toxicity, která se pohybuje od 87 μ M do > 100 μ M.

Rezistence

Selekce *in vitro*-rezistentního viru darunaviru z divokého (terénního) typu HIV-1 byla zdoluhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích vyšších než 400 nM. Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23 - 50násobné) měly zakotvenou substituci 2 až 4 aminokyselin v proteázovém genu. Snížená citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nemůže být vysvětlována vznikem těchto proteázových mutací.

Údaje z klinických hodnocení u pacientů již dříve léčených antiretrovirovými (TITAN a souhrnná analýza z hodnocení POWER 1, 2 a 3 a DUET 1 a 2) ukázaly, že virologická odpověď na přípravek PREZISTA

podávaný s nízkou dávkou ritonaviru byla snížena, pokud na počátku byly přítomny 3 nebo více darunavirových RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V), nebo pokud se tyto mutace vyvinuly během léčby.

Nárůst výchozí násobné změny účinné koncentrace (EC_{50}) (FC) darunaviru byl spojen se snižováním virologické odpovědi. Byly identifikovány spodní a vrchní klinické hranice 10 a 40. Izoláty s výchozí FC ≤ 10 jsou citlivé; izoláty s FC > 10 až 40 mají sníženou citlivost; izoláty s FC > 40 jsou rezistentní (viz Klinické výsledky).

Viry izolované od pacientů léčených kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně, u kterých došlo k virologickému selhání – virologickému relapsu (reboundu), které byly citlivé k tipranaviru na počátku léčby, zůstaly ve většině případů citlivé k tipranaviru i po léčbě.

Nejnižší četnosti vzniku rezistentních HIV virů jsou pozorovány u pacientů dosud antiretrovirotiky neléčených, kterým je poprvé podáván darunavir v kombinaci s jinými antivirotiky.

Tabulka níže ukazuje vývoj mutací a ztrátu citlivosti k PI při virologických selháních v době dosažení cílového parametru hodnocení *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS Týden 192	ODIN Týden 48		TITAN Týden 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 298
Celkový počet virologických selhání ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Pacienti v reboundu	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Subjekty nereagující na léčbu	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se vyvinuly mutace ^b při dosažení cílového parametru hodnocení, n/N				
Primární (velké) PI mutace	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Počet subjektů s virologickým selháním a párováními genotypy počátek/konec léčby, u kterých se objevila ztráta citlivosti k PI při dosažení cílového parametru hodnocení ve srovnání s výchozím stavem, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sachinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR VF neupravený algoritmus založený na HIV-1 RNA < 50 kopiích/ml, s výjimkou hodnocení TITAN (HIV-1 RNA < 400 kopií/ml)

^b seznam IAS-USA

Nízké míry rozvoje rezistence viru HIV-1 byly pozorované u pacientů dosud neléčených ART, kteří byli prvně léčeni darunavirem/kobicistatem jednou denně v kombinaci s jinou ART a u pacientů již dříve léčených ART bez RAM vůči darunaviru, kteří dostávali darunavir/kobicistat v kombinaci s jinou ART. Níže uvedená tabulka zobrazuje vývoj HIV-1 proteázových mutací a rezistenci vůči PI při virologickém selhání v závěru léčby ve studii GS-US-216-130.

GS-US-216-0130 48. týden		
	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně n=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně n=18
Počet pacientů s virologickým selháním ^a a údaji o genotypu, u kterých se vyvinuly mutace ^b v závěru léčby, n/N		
Primární (hlavní) PI mutace PI RAM	0/8 2/8	1/7 1/7
Počet pacientů s virologickým selháním ^a a údaji o fenotypu, které ukazují na rezistenci na PI v závěru léčby ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sachinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a Virologické selhání bylo definováno jako: nikdy nepotlačené: potvrzení snížení HIV-1 RNA < 1 log₁₀ proti výchozí hodnotě a ≥ 50 kopií/ml v 8. týdnu; rebound: HIV-1 RNA < 50 kopií/ml s následným potvrzením HIV-1 RNA na ≥ 400 kopií/ml nebo potvrzený nárůst > 1 log₁₀ HIV-1 RNA z nejnižšího bodu; ukončení s HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml při poslední návštěvě

^b záznamy IAS-USA

^c V GS-US216-0130 úvodní fenotyp nebyl dostupný.

Zkřížená rezistence

FC darunaviru byla menší než 10 pro 90 % z 3 309 klinických izolátů rezistentních k amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru, ritonaviru, sachinaviru a/nebo tipranaviru, což prokazuje, že viry rezistentní k většině PI zůstávají citlivé k darunaviru.

U virologických selhání ve studii *ARTEMIS* nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými PI.

U virologických selhání ve studii GS-US-216-130 nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými HIV PI.

Klinické výsledky

Vliv kobicistatu na zlepšení farmakokinetiky darunaviru byl hodnocen v klinické studii fáze I u zdravých subjektů, kterým byl podáván darunavir 800 mg buď se 150 mg kobicistatu nebo se 100 mg ritonaviru jednou denně. Farmakokinetické parametry darunaviru byly v ustáleném stavu srovnatelné, pokud byl potencovaný kobicistatem nebo ritonavirem. Pro informace o kobicistatu viz Souhrn údajů o přípravku kobicistatu.

Dospělí pacienti

Účinnost darunaviru 800 mg jednou denně užívaného se 150 mg kobicistatu jednou denně u dosud neléčených pacientů a u již dříve ART léčených pacientů

GS-US-216-0130 byla otevřená klinická studie, fáze III s jednou skupinou, která hodnotila farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s kobicistatem u 313 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (295 dosud neléčených pacientů a 18 již dříve léčených pacientů). Tito pacienti užívali darunavir 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem 150 mg jednou denně se základním režimem zvoleným zkoušejícím, který obsahoval 2 aktivní NRTI.

U pacientů infikovaných HIV-1, kteří byli vhodní pro tuto studii, skriningové vyšetření rezistence genotypu neprokázalo RAM vůči darunaviru a skriningové vyšetření plazmatické HIV-1 RNA bylo ≥ 1000 kopií/ml. Údaje o účinnosti z analýzy ve 48. týdnu klinické studie GS-US-216-0130 jsou uvedeny v tabulce níže:

	GS-US-216-0130		
	Dosud neléčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=295	Již dříve léčení pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=18	Všichni pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n=313
Výsledky ve 48. týdnu			
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Průměrná změna v HIV-1 RNA log od výchozího stavu (log ₁₀ kopií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Průměrná změna počtu buněk CD4+ od výchozího stavu ^b	+174	+102	+170

^a Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Poslední pozorování bylo dupočítáno LOCF

Účinnost přípravku PREZISTA 800 mg jednou denně podávaného se 100 mg ritonaviru jednou denně u dosud ART neléčených pacientů

Průkaz účinnosti kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně je založen na analýze 192týdenních údajů z randomizované kontrolované otevřené studie fáze III ARTEMIS u pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky nakažených HIV-1 srovnávající kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně s lopinavirem/ritonavirem 800/200 mg/den (podáváno buď dvakrát denně nebo jednou denně). Obě ramena užívala fixní doplňkovou léčbu sestávající z tenofovir-disoproxil-fumarátu 300 mg jednou denně a emtricitabinu 200 mg jednou denně.

Tabulka níže ukazuje údaje o účinnosti z analýzy ve 48. týdnu a 96. týdnu studie *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
Výsledky	Týden 48 ^a			Týden 96 ^b		
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg za den n = 346	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg za den n = 346	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^c Všichni pacienti	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Počáteční stav HIV-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Počáteční stav HIV-RNA ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Počáteční počet buněk CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Počáteční počet buněk CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
Medián změny počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^c	137	141		171	188	

^a Údaje založené na analýze ve 48. týdnu

^b Údaje založené na analýze ve 96. týdnu

^c Dopotítávání podle algoritmu TLOVR

^d Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^e Nedokončivší (Non-completer) jsou započítáni jako selhání: pacienti, kteří předčasně přerušili léčbu, jsou započítáni se změnou rovnou 0

Noninferiorita virologické odpovědi na léčbu kombinací PREZISTA/ritonavir definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml byla v analýze ve 48. týdnu prokázána (v předem definovaném 12% rozmezí noninferiority) jak u populace Intent-To-Treat (ITT), tak u populace On Protocol (OP). Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů v 96. týdnu léčby studie *ARTEMIS*. V hodnocení *ARTEMIS* se tyto výsledky udržovaly až po 192 týdnů.

Účinnost přípravku PREZISTA 800 mg jednou denně podávaného se 100 mg ritonaviru jednou denně u již ART léčených pacientů

ODIN je otevřené randomizované hodnocení fáze III srovnávající kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně s kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně u již dříve ART léčených HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých se při screeningovém vyšetření genotypové rezistence neobjevily žádné mutace spojené s rezistencí (RAM) k darunaviru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a u nichž byla prokázána virová nálož HIV-1 RNA > 1 000 kopií/ml. Analýza účinnosti je založena na 48 týdnech léčby (viz tabulka níže). Obě ramena užívala optimalizovaný základní režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Výstupy	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR n = 294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n = 296	Rozdíly v léčbě (95% CI pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
S počáteční HIV-1 RNA (kopií/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
S výchozím počtem CD4+ buněk (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S podtypem HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Jiný ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c Podtypy A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF a CRF06_CPX

^d Rozdíly v průměrných hodnotách

^e Poslední pozorování bylo dupočítáno

Ve 48. týdnu se virologická odpověď definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml u léčby kombinací PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně ukázala jako non-inferioritní (v rozmezí 12 %, předem definovaném jako non-inferioritní) ve srovnání s kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně jak u ITT populace, tak i u OP populace.

Kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně podávaná u pacientů již dříve antiretrovirotiky léčených nesmí být použita u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV-RAM) nebo u HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk x 10⁶/l (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností méně než 40 kg

Studie DIONE je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru u 12 pediatrických pacientů infikovaných virem HIV-1, kteří nebyli dosud léčení antiretrovirotiky, ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg. Tito pacienti dostávali kombinaci PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky. Virologická odpověď byla definována jako snížení virové nálože HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log₁₀ oproti výchozímu stavu.

DIONE	
Výstupy v týdnu 48	PREZISTA/ritonavir n=12
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	83,3% (10)
Procentuální změna CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	14
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ snížení virové nálože v plazmě oproti výchozímu stavu	100%

^a Dupočítáno podle algoritmu TLOVR.

^b Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou 0.

V otevřené studii fáze II/III, GS-US-216-0128, byla u 7 HIV-1 infikovaných, již léčených, virologicky suprimovaných dospívajících s tělesnou hmotností nejméně 40 kg hodnocena účinnost, bezpečnost a farmakokinetika darunaviru v dávce 800 mg a kobicistatu v dávce 150 mg (podávané jako samostatné tablety) a nejméně 2 nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy. Pacienti byli na stabilním antiretrovirovém režimu (nejméně 3 měsíce), který sestával z darunaviru podávaného s ritonavirem, kombinovaného se 2 nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy. Pacienti přešli z ritonaviru na kobicistat v dávce 150 mg jednou denně a nadále užívali darunavir (n=7) a 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy.

Virologické výsledky u antiretrovirotiky již léčených, virologicky suprimovaných dospívajících ve 48. týdnu	
GS-US-216-0128	
Výsledky ve 48. týdnu	Darunavir/kobicistat + nejméně 2 NRTI (n=7)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml přístupem Snapshot podle FDA	85,7 % (6)
Medián procentuální změny výchozího počtu CD4+ ^a	-6,1 %
Medián změny výchozích hodnot počtu CD4+ ^a	-342 buněk/mm ³

^a Nezapočítání (pozorované údaje).

Výsledky dalších klinických hodnocení u již ART léčených dospělých a pediatrických pacientů jsou uvedeny v Souhrnech údajů o přípravku pro tablety PREZISTA 75 mg, 150 mg nebo 600 mg a perorální suspenzi PREZISTA 100 mg/ml.

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně) v kombinaci se základním režimem léčby byla hodnocena v klinické studii u 36 těhotných žen (18 v každém rameni), které byly v druhém a třetím trimestru těhotenství a po porodu. Virologická odpověď byla zachována v průběhu studie v obou ramenech. U žádného z novorozenců narozených 31 matkám, které byly při porodu léčeny antiretrovirotiky, nedošlo k přenosu z matky na dítě. Ve srovnání se známým bezpečnostním profilem darunaviru/ritonaviru u dospělých infikovaných virem HIV-1 nebyly pozorovány žádné nové klinicky relevantní závěry (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti darunaviru podávaného společně s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů infikovaných HIV-1. Expozice darunaviru u pacientů infikovaných

HIV-1 byla ve srovnání se zdravými subjekty zvýšena. Vysvětlením může být vyšší koncentrace α_1 -kyselého glykoproteinu (AAG) u pacientů infikovaných HIV-1 vedoucí k vyšší vazebnosti darunaviru na AAG plazmatické proteiny a následně vyšším plazmatickým koncentracím.

Darunavir je primárně metabolizován CYP3A. Kobicistat a ritonavir inhibuje CYP3A, a tím značně zvyšuje plazmatické koncentrace darunaviru.

Pro informace o farmakokinetických vlastnostech kobicistatu nahlédněte do Souhru údajů o přípravku kobicistatu.

Absorpce

Po perorálním podání je darunavir rychle absorbován. Nejvyšší plazmatické koncentrace darunaviru je v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru obvykle dosaženo během 2,5 až 4,0 hodin.

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg samostatně byla přibližně 37 % a v přítomnosti ritonaviru 100 mg dvakrát denně se zvýšila přibližně na 82 %.

Při perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně bylo celkové zvýšení farmakokinetiky systémové expozice darunaviru ritonavirem přibližně 14násobné (viz bod 4.4).

Při užívání nalačno je relativní biologická dostupnost darunaviru v přítomnosti kobicistatu nebo nízkodávkovaného ritonaviru o nižší než při užívání s jídlem. Tablety přípravku PREZISTA by proto měly být užívány spolu s kobicistatem nebo ritonavirem a s jídlem. Druh potravin expozici darunaviru neovlivňuje.

Distribuce v organismu

Darunavir je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický α_1 -kyselý glykoprotein.

Po intravenózním podání činil distribuční objem darunaviru samotného $88,1 \pm 59,0$ l (průměr \pm SD) a byl zvýšen na $131 \pm 49,9$ l (průměr \pm SD) za přítomnosti 100 mg ritonaviru 2x denně.

Biotransformace

V pokusech *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy (HLMs) bylo zjištěno, že darunavir je primárně metabolizován oxidací. Darunavir je extenzivně metabolizován jaterním CYP systémem, téměř výlučně izoenzymem CYP3A4. Studie se značeným ^{14}C -darunavirem u zdravých dobrovolníků prokázaly, že většina radioaktivity po jedné dávce 400/100 mg kombinace darunaviru s ritonavirem v plazmě náležela základní léčivé látce. U lidí byly identifikovány nejméně 3 oxidační metabolity; účinnost všech byla nejméně 10krát nižší než účinnost darunaviru proti divokému typu HIV.

Eliminace z organismu

Po dávce 400/100 mg kombinace ^{14}C -darunaviru s ritonavirem bylo přibližně 79,5 % ^{14}C -darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě ^{14}C -darunaviru nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči. Výsledný eliminační poločas darunaviru v kombinaci s ritonavirem činil přibližně 15 hodin.

Clearance po intravenózním podání samotného darunaviru (150 mg) činila 32,8 l/hod a v přítomnosti nízkodávkovaného ritonaviru 5,9 l/hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatriká populace

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem u 74 již dříve léčených pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg ukázala, že podání dávek přípravku PREZISTA/ritonaviru založených na tělesné hmotnosti vede k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých, kteří jsou léčeni kombinací PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem u 14 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování založené na tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunaviru srovnatelné s expozicí u dospělých dostávajících kombinaci PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 12 dosud neléčených pediatrických pacientů ve věku od 12 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg ukázala, že kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně vede ke srovnatelné expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání kombinace PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně. Proto lze použít stejnou jednodenní dávku u dospívajících pacientů se zkušeností s léčbou ve věku 12 až < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)*, a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v kombinaci s ritonavirem podávaným jednou denně u 10 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku od 3 do < 6 let s tělesnou hmotností alespoň 14 kg až < 20 kg ukázala, že dávkování na základě tělesné hmotnosti vedlo k expozici darunavirem, které bylo dosaženo u dospělých při podávání přípravku PREZISTA/ritonavir 800/100 mg jednou denně (viz bod 4.2). Navíc farmakokinetické modely a simulace expozic darunavirem potvrdily u pediatrických pacientů napříč věkovým rozmezím 3 až < 18 let takové expozice darunavirem, jaké byly pozorovány v klinických hodnoceních a které umožnily identifikovat dávkovací schéma kombinace PREZISTA/ritonavir jednou denně, která je založena na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností minimálně 15 kg, a kteří jsou buď doposud neléčeni nebo již dříve léčeni bez mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV-RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

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

Farmakokinetika darunaviru v dávce 800 mg podávaného současně s kobicistatem v dávce 150 mg u pediatrických pacientů byla hodnocena ve studii GS-US-216-0128 u 7 dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. Geometrická průměrná hodnota expozice u dospívajících (AUC_{τ}) byla u darunaviru podobná a u kobicistatu zvýšená o 19 % v porovnání s expozicemi dosahovanými u dospělých, kteří dostávali darunavir v dávce 800 mg spolu s kobicistatem v dávce 150 mg ve studii GS-US-216-0130. Rozdíl pozorovaný u kobicistatu nebyl považován za klinicky relevantní.

	Dospělí ve studii GS-US-216-0130, 24. týden (reference)^a průměrná hodnota (% CV) GLSM	Dospívající ve studii GS-US-216-0128, 10. den (test)^b průměrná hodnota (% CV) GLSM	Poměr GLSM (90% CI) (test/reference)
N	60 ^c	7	
Parametr PK DRV			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parametr PK COBI			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Intenzivní farmakokinetické údaje ze 24. týdne od subjektů, které dostávaly darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg.

^b Intenzivní farmakokinetické údaje z 10. dne od subjektů, které dostávaly darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg.

^c n=59 pro AUC_{tau} a C_{tau}.

^d Ve studii GS-US-216-0128 byla za účelem odhadu AUC_{tau} a C_{tau} jako zástupná hodnota pro koncentrace po 24 hodinách použita koncentrace před podáním dávky (0 hodin).

^e n=57 a n=5 pro GLSM C_{tau} ve studii GS-US-216-0130, respektive ve studii GS-US-216-0128.

Starší pacienti

Populační analýza farmakokinetiky HIV infikovaných pacientů prokázala, že ve věkovém rozmezí (18 až 75 let) není významný rozdíl ve farmakokinetice hodnocené u HIV infikovaných pacientů (n = 12, stáří ≥ 65) (viz bod 4.4). U pacientů nad 65 let však byly k dispozici pouze omezené údaje.

Pohlaví

Populační analýza farmakokinetiky prokázala mírné zvýšení expozice darunaviru (16,8 %) u HIV infikovaných žen ve srovnání s muži. Tento rozdíl není klinicky významný.

Zhoršená funkce ledvin

Výsledky bilanční studie kombinace ¹⁴C-darunaviru s ritonavirem prokázaly, že přibližně 7,7 % podané dávky darunaviru je vyloučeno močí v nezměněné formě.

Třebaže nebyl darunavir u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin studován, populační analýza farmakokinetiky prokázala, že farmakokinetika darunaviru nebyla u pacientů infikovaných HIV se zhoršenou funkcí ledvin významně ovlivněna (CrCl mezi 30 – 60 ml/min, n = 20) (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Darunavir je převážně metabolizován a eliminován játry. Ve studii s opakovaným podáním přípravku PREZISTA s ritonavirem (600/100 mg) dvakrát denně bylo prokázáno, že celkové plazmatické koncentrace darunaviru u subjektů s lehkou (Child-Pugh třída A, n = 8) a středně těžkou (Child-Pugh třída B, n = 8) poruchou funkce jater byly srovnatelné s koncentracemi u zdravých subjektů. Koncentrace volného darunaviru byly však o přibližně 55 % (Child-Pugh třída A) a 100 % (Child-Pugh třída B) vyšší. Klinický význam tohoto zvýšení není znám, proto má být přípravek PREZISTA užíván s opatrností. Účinek těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku darunaviru nebyl dosud studován (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Těhotenství a období po porodu

Celková expozice darunaviru a ritonaviru po dávce darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denně a darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby byla obecně nižší v průběhu těhotenství než po porodu. Nicméně farmakokinetické parametry nevázaného (tj. aktivního) darunaviru byly redukovány méně v průběhu těhotenství než po porodu kvůli zvýšené frakci nevázaného darunaviru během těhotenství ve srovnání s obdobím po porodu.

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 600/100 mg dvakrát denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=12)^a	Třetí trimestr těhotenství (n=12)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min} , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

^a n=11 pro AUC_{12h}

Farmakokinetická data celkového darunaviru po podání darunaviru/ritonaviru v dávce 800/100 mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během druhého a třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=17)	Třetí trimestr těhotenství (n=15)	Období po porodu (6-12 týdnů) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 28 %, 26 % a 26 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max} , AUC_{12h} a C_{min} o 18 %, 16 % nižší a 2 % vyšší než po porodu.

U žen, které užívaly darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně během druhého trimestru těhotenství, byly průměrné hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru v těle o 33 %, 31 % a 30 % nižší než po porodu; během třetího trimestru těhotenství byly hodnoty celkového darunaviru C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} o 29 %, 32 % a 50 % nižší než po porodu.

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru. U žen, které darunavir/kobicistat dostávaly během druhého trimestru těhotenství,

byly v porovnání se stavem po porodu průměrné intraindividuální hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru o 49 %, 56 %, respektive o 92 % nižší; během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} celkového darunaviru nižší o 37 %, 50 %, respektive o 89 %. Nenavázaná frakce byla rovněž podstatně snížena, včetně přibližně 90 % snížení hladin C_{min} . Hlavní příčina těchto nízkých expozic spočívá ve výrazném snížení expozice kobicistatu v důsledku enzymové indukce související s těhotenstvím (viz dále).

Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podání darunaviru/kobicistatu v dávce 800/150 mg jednou denně v rámci antiretrovirového režimu, během druhého trimestru těhotenství, třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměr ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n=7)	Třetí trimestr těhotenství (n=6)	Po porodu (6-12 týdnů) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Expozice kobicistatu byla v těhotenství nižší, potenciálně vedoucí k suboptimální potenciaci darunaviru. Během druhého trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 50 %, 63 %, respektive o 83 % nižší. Během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu nižší o 27 %, 49 %, respektive o 83 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity na zvířatech byly provedeny v dávkování až do klinických hladin se samotným darunavirem na myších, laboratorních potkanech a psech a v kombinaci s ritonavirem na laboratorních potkanech a psech.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myší, laboratorních potkanů a psů byly nalezeny pouze omezené důsledky léčby darunavirem. U hlodavců byly identifikovány jako cílové orgány hematopoetický systém, koagulační systém, játra a štítná žláza. Byl pozorován variabilní, ale mírný pokles parametrů erytrocytů společně se zvýšením aktivovaného parciálního trombotoplastinového času.

Změny byly pozorovány v játrech (hepatocytární hypertrofie, vakuolizace, zvýšení jaterních enzymů) a štítné žláze (folikulární hypertrofie). U laboratorních potkanů vedla kombinace darunaviru s ritonavirem k mírnému zvýšení účinku na parametry erytrocytů, na játra a štítnou žlázu a ke zvýšení incidence ostrůvků fibrózy v pankreatu (pouze u samců laboratorních potkanů) ve srovnání se samotným darunavirem. U psů nebyly zjištěny žádné významnější nálezy toxicity nebo identifikovány cílové orgány až do dávek ekvivalentních klinickým v doporučené dávce.

Ve studii provedené u laboratorních potkanů byly sníženy počty corpora lutea a implantací za přítomnosti maternální toxicity. Na druhé straně nebylo zjištěno žádné ovlivnění páření nebo fertility při léčbě darunavirem až do dávky 1 000 mg/kg/den a hladinách expozice nižších (AUC -0,5krát) než u lidí v klinicky doporučené dávce. Až do stejných dávek nebyla zjištěna teratogenita u laboratorních potkanů a králíků při léčbě darunavirem a ani u myší při léčbě darunavirem v kombinaci s ritonavirem. Hladiny expozice byly nižší než expozice v doporučených klinických dávkách pro lidi. Při hodnocení pre- a postnatálního vývoje laboratorních potkanů byl darunavir s ritonavirem nebo bez ritonaviru příčinou přechodného snížení přírůstku tělesné hmotnosti mláďat během laktace a došlo k mírnému opoždění v otevření očí a uší. Darunavir v kombinaci s ritonavirem způsobil snížení přežívání mláďat, které se projevilo nepříznivou odpovědí v 15. dni laktace a snížením počtu přežitých mláďat během laktace.

Tyto účinky mohou být přičítány sekundární expozici léčivé látky u mláďat mateřským mlékem a/nebo maternální toxicitě. Po odstavení nebyly žádné funkce samotným darunavirem nebo v kombinaci s ritonavirem ovlivněny. U juvenilních laboratorních potkanů dostávajících darunavir až do dne 23 – 26 byla pozorována zvýšená mortalita, u některých zvířat s křečemi. Expozice v plazmě, játrech a mozku byly po srovnatelných dávkách v mg/kg mezi 5. a 11. dnem věku významně vyšší než u dospělých potkanů. Po 23. dni života byla expozice srovnatelná s koncentrací u dospělých potkanů. Zvýšená expozice byla způsobena pravděpodobně alespoň částečně nezralostí enzymů metabolizujících léčivou látku u nedospělých zvířat. U nedospělých potkanů s dávkou 1 000 mg/kg darunaviru (jednorázová dávka) ve 26. dni věku nebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) ve 23. až 50. dni věku nebyla pozorována žádná s léčbou spojená úmrtí a expozice a profil toxicity byly srovnatelné s dospělými potkany.

Vzhledem k nejasnostem týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry u lidí a vývoje jaterních enzymů by se přípravek PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru neměl používat u pacientů do 3 let věku.

Na kancerogenní potenciál byl darunavir hodnocen po dobu až 104 týdnů u myši a potkanů při perorálním podání žaludeční sondou. Myšim byly podávány denní dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanům denní dávky 50, 150 a 500 mg/kg. U samců i samic obou druhů byl pozorován na dávce závislý nárůst výskytu hepatocelulárních adenomů a karcinomů. U samců potkanů byly pozorovány adenomy folikulárních buněk štítné žlázy. U myši ani potkanů nezpůsobilo podání darunaviru statisticky významný vzestup výskytu dalších benigních nebo maligních neoplazmat. Pozorované hepatocelulární tumory a nádory štítné žlázy u hlodavců se nepovažují za významné pro člověka. Opakované podávání darunaviru potkanům vyvolalo indukci jaterních mikrozomálních enzymů a zvýšení vylučování hormonu štítné žlázy, což u potkanů, nikoli však u člověka, vede ke vzniku neoplazmat štítné žlázy. U nejvyšších zkoušených dávek byly systémové expozice (založené na AUC) darunaviru mezi 0,4 a 0,7násobkem (myši) a 0,7 a 1násobkem (potkani) expozic pozorovaných po podání doporučených terapeutických dávek člověku.

Po 2letém podávání darunaviru při expozicích rovnajících se nebo nižších než expozice u člověka byly pozorovány změny na ledvinách u myši (nefróza) a u potkanů (chronická progresivní nefropatie).

V řadě *in vitro* a *in vivo* zkoušek včetně testu reverzních mutací u bakterií (Amesův test), chromozomální aberace na lidských lymfocytech a mikronukleového testu *in vivo* u myši, nebyl darunavir mutagení nebo genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

PREZISTA 400 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Krospovidon

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Oranžová žluť (E110)

PREZISTA 800 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celuloza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát
Hypromelosa

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PREZISTA 400 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 160ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 60 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.
Velikost balení je jedna lahvička.

PREZISTA 800 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 75ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 30 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.
Velikost balení je jedna nebo 3 lahvičky v jedné papírové krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PREZISTA 400 mg potahované tablety
EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg potahované tablety
EU/1/06/380/007 - 30 potahovaných tablet
EU/1/06/380/008 - 90 potahovaných tablet (3 x 30)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. února 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.