

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PREZISTA 75 mg potahované tablety
PREZISTA 150 mg potahované tablety
PREZISTA 300 mg potahované tablety
PREZISTA 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PREZISTA 75 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

PREZISTA 150 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).

PREZISTA 300 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).
Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 1,375 mg oranžové žluti FCF (E110).

PREZISTA 600 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 600 mg darunavirum (jako darunaviri ethanolas).
Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 2,750 mg oranžové žluti FCF (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

PREZISTA 75 mg potahované tablety
Potahovaná tableta.
Bílá tableta ve tvaru tobolky o velikosti 9,2 mm, s vyraženým „75“ na jedné straně a „TMC“ na druhé straně.

PREZISTA 150 mg potahované tablety
Potahovaná tableta.
Bílá oválná tableta o velikosti 13,7 mm, s vyraženým „150“ na jedné straně a „TMC“ na druhé straně.

PREZISTA 300 mg potahované tablety
Potahovaná tableta.
Oranžová, oválná tableta o velikosti 17,3 mm, s vyraženým „300MG“ na jedné straně a „TMC114“ na druhé straně.

PREZISTA 600 mg potahované tablety
Potahovaná tableta.
Oranžová, oválná tableta o velikosti 21,1 mm, s vyraženým „600MG“ na jedné straně a „TMC“ 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 imunodeficiency (HIV-1) (viz bod 4.2).

Tablety PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg lze použít k zajištění vhodného dávkování (viz bod 4.2):

- K léčbě HIV-1 infekce dospělých pacientů již dříve léčených antiretrovirovými (antiretroviral treatment – ART), včetně intenzivně předléčených.
- K léčbě HIV-1 infekce pediatrických pacientů od 3 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg.

Při rozhodování o zahájení léčby přípravkem PREZISTA současně s nízkou dávkou ritonaviru má být pečlivě posouzen dosavadní způsob léčby jednotlivých pacientů a schéma mutací souvisejících s různými látkami. K nasazení přípravku PREZISTA mají vést genotypové a fenotypové testy (jsou-li k dispozici) a anamnéza (viz body 4.2, 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.

Dávkování

Přípravek PREZISTA musí být vždy podáván perorálně 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 ritonaviru.

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 již dříve léčení antiretrovirovými

Doporučené dávkování přípravku PREZISTA je 600 mg dvakrát denně současně se 100 mg ritonaviru dvakrát denně spolu s jídlem. Tablety PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg a 600 mg lze využít pro sestavení 600 mg dávky dvakrát denně.

Užití 75mg a 150mg tablet k dosažení doporučené dávky je vhodné, pokud existuje možnost hypersenzitivity na specifické barvivo nebo v případě potíží s polykáním 300 mg nebo 600 mg tablet.

Dospělí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými

Doporučené dávkování pro dosud antiretrovirovými neléčené pacienty viz Souhrn údajů o přípravku tablet PREZISTA 400 mg a 800 mg.

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirovými (3 až 17 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg)

Tabulka níže uvádí dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru v závislosti na tělesné hmotnosti pediatrických pacientů

Doporučená dávka pro tablety PREZISTA a ritonavir^a u dosud neléčených pediatrických pacientů (3 až 17 let)	
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou denně s jídlem)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně

≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně

^a s perorálním roztokem ritonaviru: 80 mg/ml

Pediatričtí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky (3 až 17 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 15 kg)

Je doporučeno užívat přípravek PREZISTA dvakrát denně současně s ritonavirem.

Je doporučeno užívat přípravek PREZISTA jednou denně současně s ritonavirem, podávaný spolu s jídlem u pacientů s předchozí expozicí antiretrovirotikům, 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 x 10⁶/l.

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

Dávkování přípravku PREZISTA a ritonaviru závislé na tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů je uvedeno v tabulce níže. Doporučená dávka přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru nesmí přesáhnout doporučenou dávku pro dospělé (600/100 mg dvakrát denně nebo 800/100 mg jednou denně).

Doporučená dávka pro tablety PREZISTA a ritonavir^a pro již dříve léčené pediatrické pacienty (3 až 17 let)		
Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (jednou denně s jídlem)	Dávka (dvakrát denně s jídlem)
≥ 15 kg až < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir dvakrát denně
≥ 30 kg až < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir dvakrát denně
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir jednou denně	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir dvakrát denně

^a perorální roztok ritonaviru: 80 mg/ml

U již dříve léčených pediatrických pacientů je doporučeno testování genotypu HIV. Nicméně pokud není možné testování genotypu, je u dosud neléčených HIV pediatrických pacientů doporučen dávkovací režim přípravku PREZISTA/ritonavir jednou denně a u HIV pacientů již dříve léčených inhibitory proteázy je doporučen dávkovací režim dvakrát denně.

Užití pouze tablet po 75 mg nebo 150 mg nebo perorální suspenze 100 mg/ml k dosažení doporučené dávky přípravku PREZISTA může být vhodné v případě možné hypersenzitivity na specifické barvivo.

Doporučení při vynechání dávky

V případě vynechání dávky přípravku PREZISTA a/nebo ritonaviru do 6 hodin od doby obvyklého užívání má být pacient poučen, aby užil dávku přípravku PREZISTA a ritonaviru spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 6 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Toto doporučení je založeno na 15hodinovém poločasu darunaviru v přítomnosti ritonaviru a na doporučeném přibližně 12hodinovém intervalu dávkování.

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).

Poškození funkce jater

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

Poškození funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Kombinace PREZISTA/ritonavir se nemá užívat u dětí s tělesnou hmotností nižší než 15 kg, protože u této populace nebyla dávka stanovena na základě dostatečného počtu pacientů (viz bod 5.1). Kombinace PREZISTA/ritonavir se nemá z bezpečnostních důvodů užívat u dětí mladších 3 let (viz body 4.4 a 5.3).

Dávkování přípravku PREZISTA a ritonaviru závislé na tělesné hmotnosti je uvedeno v tabulkách výše.

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 převyší možné riziko (viz body 4.4, 4.6 a 5.2).

Způsob podání

Pacienty je nutno poučit, že mají přípravek PREZISTA užívat s nízkou dávkou ritonaviru během 30 minut po dojedení. 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.

Pacienti s těžkým (Child-Pugh třída C) jaterním poškozením.

Současné podávání rifampicinu s přípravkem PREZISTA s ritonavirem v nízké dávce (viz bod 4.5).

Současné podávání s kombinovanými přípravky s obsahem lopinaviru/ritonaviru (viz bod 4.5).

Současné podávání s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5).

Současné užívání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru s léčivými látkami, jejichž metabolismus je vysoce závislý na CYP3A a u kterých je zvýšení plazmatických koncentrací doprovázeno výskytem závažných nežádoucích účinků a/nebo život ohrožujících příhod. K těmto léčivým látkám patří např.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolchicin, pokud je užíván u pacientů s poškozenou funkcí ledvin a/nebo jater (viz bod 4.5)
- námelové alkaloidy (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- 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 a lomitapid (viz bod 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

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

Přípravek PREZISTA se vždy musí podávat perorálně s nízkou dávkou ritonaviru za účelem farmakokinetického zvýšení účinku a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky (viz bod 5.2). Proto se musí před zahájením léčby přípravkem PREZISTA podle potřeby pročíst souhrn údajů o přípravku s obsahem ritonaviru.

Zvýšení dávky ritonaviru nad doporučenou dávku v bodu 4.2 již významně neovlivnilo koncentrace darunaviru. Změna dávky ritonaviru se nedoporučuje.

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 přípravku PREZISTA s kobcistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru 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 jiným 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).

Pediatriká populace

Užívání přípravku PREZISTA se nedoporučuje u pediatriké 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 převyšuje 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).

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 přípravkem PREZISTA okamžitě ukončit. Závažné kožní příznaky mohou zahrnovat těžkou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátností, únavu, bolesti svalů nebo kloubů, puchýře, léze v ústech, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eosinofilií, 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 kombinací 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 kombinace PREZISTA/ritonavir 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/ritonavir 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/ritonavir.

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

Poškození jater

Bezpečnost a účinnost přípravku PREZISTA nebyly stanoveny u pacientů se závažnými probíhajícími jaterními poruchami, a přípravek PREZISTA je proto kontraindikován u pacientů s těžkým jaterním poškozením. Vzhledem ke zvýšeným hladinám volného darunaviru v plazmě má být přípravek PREZISTA používán s opatrností u pacientů s lehkým nebo středně těžkým jaterním poškozením (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Poškození ledvin

U pacientů s ledvinovým onemocněním se nevyžaduje žádné zvláštní opatření nebo úprava dávky darunaviru/ritonaviru. 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).

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 nebo 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

Některé ze studií interakcí byly provedeny s darunavirem v nižších než doporučených dávkách. Účinky současně podávaných léčivých přípravků mohou být proto podhodnoceny a může být zapotřebí klinické sledování bezpečnosti. Úplné údaje o interakcích s jinými léčivými přípravky viz bod 4.5.

Podání efavirenzu v kombinaci s potencovaným přípravkem PREZISTA jednou denně může vést k nižším než optimálním C_{min} . Je-li nutno podat efavirenz v kombinaci s přípravkem PREZISTA, musí se použít režim PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně (viz 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 body 4.3 a 4.5).

Přípravek PREZISTA 300 mg tablety a PREZISTA 600 mg tablety obsahuje oranžovou žluť FCF (E110), která může vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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.

Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru nesmí být kombinován s léčivými přípravky, 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).

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 přípravek PREZISTA užíván pouze v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru jako 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 darunaviru/ritonaviru, 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 metabolizovanými CYP2C9 (jako např. warfarin) a CYP2C19 (jako např. methadon) může vést ke snížení systémové expozice těmto léčivým přípravkům, 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 těmto léčivým přípravkům, což může snížit nebo zkrátit jejich terapeutický účinek.

Ritonavir inhibuje nositele P-glykoproteinů, OATP1B1 a OATP1B3 a současné podávání součástí těchto nositelů může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto složek (např. dabigatran etexilátu, digoxinu, statinů a bosentanu; viz níže tabulka interakcí).

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru/ritonaviru

Darunavir a ritonavir jsou metabolizovány CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A, by bylo možné očekávat zvýšení clearance darunaviru a ritonaviru s výsledným snížením plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru (např. rifampicin, třezalka tečkovaná, lopinavir). Současné užívání darunaviru a ritonaviru a jiných léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, může snižovat clearance darunaviru a ritonaviru a vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a ritonaviru (např. indinavir, azolová antimykotika, jako klotrimazol). Tyto interakce jsou popsány níže v tabulkách interakcí.

Tabulka interakcí

Interakce mezi PREZISTOU/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 (↔) 80 – 125 %, pod ním (↓) nebo nad ním (↑) (nebylo stanoveno „ND“).

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.

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		
Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
HIV ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory přenosu řetězce integrázou</i>		
Dolutegravir	AUC dolutegraviru ↓ 22 % C _{24h} dolutegraviru ↓ 38% C _{max} dolutegraviru ↓ 11 % dolutegravir ↔* * použitím křížového srovnání s předešlými farmakokinetickými údaji	Přípravek PREZISTA podávaný současně s nízkou dávkou ritonaviru a dolutegraviru může být užíván 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. Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru 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 přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru 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 přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru v kombinaci s tenofovir-disoproxiem, může být zapotřebí sledování ledvinových funkcí, především u pacientů se základním systémovým onemocněním, onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické látky.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používají s přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru, 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 přípravku PREZISTA podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru.	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a těmito NRTI lze použít bez úpravy dávkování.

Nenukleo(s/t)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jednou denně	AUC efavirentu ↑ 21 % C _{min} efavirentu ↑ 17 % C _{max} efavirentu ↑ 15 % # AUC darunaviru ↓ 13 % # C _{min} darunaviru ↓ 31 % # C _{max} darunaviru ↓ 15 % (↑ efavirentu 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 efavirentem zapotřebí klinické sledování centrálního nervového systému z důvodu toxicity způsobené zvýšenou expozicí efavirentu. 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).
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 etravirem 200 mg dvakrát denně lze použít bez úpravy dávkování.
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.
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 ↔	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a rilpivirinu lze použít bez úpravy dávkování.
HIV inhibitory proteázy (PI) – bez souběžného podávání nízké dávky ritonaviru[†]		
Atazanavir 300 mg jednou denně	AUC atazanaviru ↔ C _{min} atazanaviru ↑ 52 % C _{max} atazanaviru ↓ 11 % # AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔ 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	Kombinaci přípravku PREZISTA podávaného společně s nízkou dávkou ritonaviru a atazanavirem lze použít bez úpravy dávkování.

<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>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>HIV inhibitory proteázy (PI) – se souběžným podáváním nízkých dávek ritonaviru[†]</p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC lopinaviru ↑ 9 % C_{\min} lopinaviru ↑ 23 % C_{\max} lopinaviru ↓ 2 % AUC darunaviru ↓ 38%[‡] C_{\min} darunaviru ↓ 51 %[‡] C_{\max} darunaviru ↓ 21 %[‡] 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</p>	<p>Vzhledem ke snížení expozice (AUC) darunaviru o 40 % nebyly odpovídající dávky pro kombinaci stanoveny. Proto je současné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a s kombinovaným přípravkem obsahujícím lopinavir/ritonavir kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>
<p>ANTAGONISTÉ CCR5</p>		
<p>Maravirok 150 mg dvakrát denně</p>	<p>AUC maraviroku ↑ 305 % C_{\min} maraviroku ND C_{\max} maraviroku ↑ 129 % Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s historickými údaji.</p>	<p>Dávka maraviroku při současném podávání s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru má být 150 mg dvakrát denně.</p>
<p>ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTORU</p>		
<p>Afluzosin</p>	<p>Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek PREZISTA zvýší koncentraci afluzosinu v plazmě. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Současné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>

ANESTETIKA		
Alfentanil	Nebylo studováno. Metabolismus alfentanilu je zprostředkován CYP3A a tak může být inhibován potencovaným přípravkem PREZISTA.	Současné užívání přípravku PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a sledování rizika prodloužené a zpožděné respirační deprese.
ANTIANGINÓZNÍ PŘÍPRAVKY/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systémový) Mexiletin Propafenon	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto antiarytmik. (inhibice CYP3A /nebo CYP2D6)	Je třeba opatrnosti a je doporučeno sledování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici, u těchto antiarytmik, pokud jsou současně podávána s přípravkem PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Přípravek PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru podávaný s amiodaronem, bepridilem, dronedaronem, ivabradinem, chinidinem, nebo ranolazinem je kontraindikován (viz bod 4.3).
Amiodaron Bepiridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin		
Digoxin 0,4 mg jednotlivá dávka	AUC digoxinu ↑ 61 % C _{min} digoxinu ND C _{max} digoxinu ↑ 29 % (↑ digoxinu pravděpodobně na základě inhibice P-gp)	U pacientů, kteří jsou léčeni darunavirem/ritonavirem, 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.
ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně	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)	Při kombinaci klarithromycinu s přípravkem PREZISTA souběžně podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, je nutná opatrnost. U pacientů s poškozenou funkcí ledvin je třeba nahlédnout do Souhrnu údajů o přípravku klaritromycin pro doporučenou dávku.
ANTIKOAGULANCIA/INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Nebylo studováno. Současné užívání PREZISTA s těmito antikoagulancii může zvýšit jejich koncentrace a to může vést ke zvýšenému riziku krvácení, . (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Použití přípravku PREZISTA podávaného současně s nízkou dávkou ritonaviru a těmito antikoagulancii se nedoporučuje.

Dabigatran Tikagrelor	Nebylo studováno. Současné užívání potencionovaného přípravku PREZISTA může vést k významnému zvýšení expozice dabigatranu nebo tikagreloru.	Současné podání potencionovaného přípravku PREZISTA s dabigatranem nebo tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Doporučuje se užití jiných antiagregancií, která nejsou ovlivněna inhibicí nebo indukcí CYP (např. prasugrel).
Warfarin	Nebylo studováno. Při současném užívání darunaviru a nízkých dávek ritonaviru s warfarinem může být ovlivněna koncentrace warfarinu.	Při užívání warfarinu s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru by měl být sledován INR (International Normalized Ratio).
ANTI-KONVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekává se, že fenobarbital a fenytoin snižují koncentrace darunaviru a jeho farmakokinetického posilovače v plazmě. (indukce enzymů CYP450)	PREZISTA podávaná s nízkou dávkou ritonaviru by se v kombinaci s těmito látkami neměla užívat.
Karbamazepin 200 mg dvakrát denně	AUC karbamazepinu ↑ 45 % C _{min} karbamazepinu ↑ 54 % C _{max} karbamazepinu ↑ 43 % AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 15 % C _{max} darunaviru ↔	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 %.
Klonazepam	Nebylo studováno. Současné podávání potencionovaného přípravku PREZISTA s klonazepamem může zvýšit koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se současně podává přípravek PREZISTA s ritonavirem v nízkých dávkách a klonazepam, doporučuje se klinické sledování.

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 sertralínu ↓ 49 % C_{min} sertralínu ↓ 49 % C_{max} sertralínu ↓ 44 % AUC[#] darunaviru ↔ C_{min}[#] darunaviru ↓ 6 % C_{max}[#] darunaviru ↔</p> <p>Současné užívání potencionovaného přípravku PREZISTA a těchto antidepresiv může zvýšit koncentrace antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)</p>	<p>Pokud jsou antidepresiva současně podávána s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru, je doporučeno titrovat dávku antidepresiv na základě zhodnocení klinické odpovědi antidepresiv. Navíc pacienti, léčení stabilní dávkou těchto antidepresiv, u nichž byla zahájena léčba přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru mají být sledováni pro adekvátní terapeutickou odpověď.</p> <p>Je doporučeno klinické sledování, pokud se současně podává potencionovaný přípravek PREZISTA s těmito antidepresivy a může být třeba úprava dávkování antidepresiv.</p>
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s potencionovým přípravkem PREZISTA je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Nebylo studováno. Ritonavir může snižovat koncentrace vorikonazolu v plazmě. (indukce enzymů CYP450)	Vorikonazol by neměl být užíván současně s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru, dokud nebude posouzen poměr prospěch/riziko pro užívání vorikonazolu.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Nebylo studováno. Přípravek PREZISTA může zvýšit plazmatické koncentrace antimykotik a posakonazol, isavukonazol, itrakonazol nebo flukonazol mohou zvýšit koncentrace darunaviru. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Je zapotřebí opatrnosti a je doporučeno klinické sledování. Pokud je nutné současné užívání, neměla by denní dávka itrakonazolu přesáhnout 200 mg.
Klotrimazol	Nebylo studováno. Současné systémové užívání klotrimazolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo klotrimazolu. AUC _{24h} darunaviru ↑ 33 % (na základě farmakokinetického populačního modelu)	

PŘÍPRAVKY NA LÉČBU DNY		
Kolchicin	Nebylo studováno. Současné užívání kolchicinu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit expozici kolchicinu. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je nutná léčba přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru, se doporučuje snížit dávku kolchicinu nebo přerušit jeho podávání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je kolchicin s přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru kontraindikován (viz body 4.3 a 4.4).
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 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 přípravku PREZISTA v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje. Současné podávání rifampicinu s přípravkem PREZISTA a ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.3).

<p>Rifabutin 150 mg obden</p>	<p>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)</p> <p>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>-desacetylriřabutinu. AUC pro součet aktivních složek rifabutinu (mateřské léčivo + 25-<i>O</i>-desacetylriřabutin metabolit) byla zvýšena 1,6násobně, zatímco C_{max} zůstávala srovnatelná. Údaje o srovnání se 150 mg jednou denně chybějí.</p> <p>(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.</p>	<p>U pacientů léčených kombinací přípravku PREZISTA podávaného 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.</p>
ANTINEOPLASTIKA		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin</p> <p>Everolimus Irinotekan</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že potencionální přípravek PREZISTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto antineoplastik. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena, pokud jsou podávány současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků obvykle spojovaných s těmito látkami.</p> <p>Opatrnosti je zapotřebí při kombinaci některého z těchto antineoplastik s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru.</p> <p>Současné použití everolimu nebo irinotekanu a přípravku PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.</p>
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
<p>Kvetiapin</p>	<p>Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto antipsychotik. (inhibice CYP3A)</p>	<p>Souběžné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a kvetiapiinu je kontraindikováno, protože by to mohlo zvýšit toxicitu související s kvetiapiinem. Zvýšená koncentrace kvetiapiinu může vést ke kómatu (viz bod 4.3).</p>

Perfenazin Risperidon Thioridazin	Nebylo studováno. Očekává se, že 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 přípravkem PREZISTA spolu s nízkou dávkou ritonaviru
Lurasidon Pimozid Sertindol		Souběžné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a lurasidonu, pimozidu nebo sertindolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BETABLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Nebylo studováno. Očekává se, že přípravek PREZISTA zvýší plazmatické koncentrace těchto betablokátorů. (inhibice CYP2D6)	Při současném podávání přípravku PREZISTA s betablokátory je doporučeno klinické sledování. Je třeba zvážit snížení dávky betablokátoru.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nebylo studováno. Při podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru je možné očekávat zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Pokud jsou tato léčiva podávána současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se klinické sledování léčebných a nežádoucích účinků.
KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované prostřednictvím CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu)	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. Další kortikosteroidy: interakce nebyly studovány. Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být zvýšeny v případě současného podávání s přípravkem PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru, což vede k redukci sérových koncentrací kortizolu.	Současné užívání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a kortikosteroidů, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A (např. flutikason-propionát nebo jiné inhalační nebo nazální kortikosteroidy) mohou zvyšovat riziko vzniku účinků systémově podávaných kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Současné užívání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, ledaže potenciální prospěch léčby pro pacienta převažuje nad rizikem a v takovém případě musí být pacient pečlivě sledován z důvodu systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason pro intranazální nebo inhalační podání musí být zváženy, hlavně v případě dlouhodobého používání.
Dexamethason (systémový)	Nebylo studováno. Dexamethason může snižovat koncentrace darunaviru v plazmě. (indukce CYP3A)	Systémově podaný dexamethason by měl být v kombinaci s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru užíván s opatrností.

ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Nebylo studováno. Současné podávání bosentanu a přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace bosentanu. Očekává se, že bosentan sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo jeho přípravků zlepšujících farmakokinetiku. (indukce CYP3A)	Při současném podávání s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru je nutno monitorovat toleranci pacienta k bosentanu.
PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
Proteázové inhibitory NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Přípravek PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru může zvýšit expozici ke grazopreviru. (inhibice CYP3A a OATP1B)	Současné použití přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Boceprevir 800 mg třikrát denně	AUC bocepreviru ↓ 32 % C _{min} bocepreviru ↓ 35 % C _{max} bocepreviru ↓ 25 % AUC darunaviru ↓ 44 % C _{min} darunaviru ↓ 59 % C _{max} darunaviru ↓ 36 %	Kombinace přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru s boceprevirem se nedoporučuje.
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může potencovaný přípravek PREZISTA zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (inhibice P-gp, BCRP a/nebo OATP1B1/3)	Nedoporučuje se současné podávání potencovaného přípravku PREZISTA s glekaprevirem/pibrentasvirem.
Simeprevir	AUC simepreviru ↑ 159% C _{min} simepreviru ↑ 358% C _{max} simepreviru ↑ 79% AUC darunaviru ↑ 18% C _{min} darunaviru ↑ 31% C _{max} darunaviru ↔ Ve studii interakcí byla dávka simepreviru 50 mg při současném podávání darunaviru/ritonaviru srovnávána s dávkou 150 mg ve skupině léčené samotným simeprevirem.	Není doporučeno současné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a simepreviru.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekává se, že třezalka tečkovaná snižuje koncentrace darunaviru a ritonaviru v plazmě. (indukce CYP450)	Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru 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 současné léčbě přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru očekává výrazné zvýšení jejich plazmatických koncentrací. (inhibice CYP3A)	Zvýšené koncentrace lovastatinu nebo simvastatinu v plazmě mohou vyvolat myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Současné užívání 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	Pokud je žádoucí současné užívání atorvastatinu a přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, 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 přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnížší 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 publikovaných údajů o u darunaviru/ritonaviru	Pokud je žádoucí současné užívání rosuvastatinu a přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru, doporučuje se zahájit léčbu co nejnížší 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 potencovaný 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 ↔	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 při současném užívání přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru zvýšena. (inhibice CYP3A)	Při této kombinaci musí být prováděno terapeutické sledování imunosupresivní látky. Současné použití everolimu a přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.
INHALAČNÍ BETA MIMETIKA		
Salmeterol	Nebylo studováno. Současné podávání salmeterolu a darunaviru s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace salmeterolu.	Současné podávání salmeterolu a 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 %	Při zahájení společného podávání s přípravkem PREZISTA/ritonavirem není nutno upravovat dávkování methadonu. Zvýšení dávky methadonu však může být nutné při současném podávání po delší období vzhledem k indukci metabolismu ritonavirem. 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 přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru nutná, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiatové toxicity.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Na základě teoretických úvah může potencionálně přípravek PREZISTA zvýšit plazmatické koncentrace těchto analgetik. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	Při současném užívání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování.

ESTROGENOVÁ ANTIKONCEPCE		
<p>Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg jednou denně)</p> <p>Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg jednou denně</p>	<p>S darunavirem/ritonavirem nebylo studováno.</p> <p>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</p>	<p>Pokud se s přípravky obsahujícími drospirenon podává přípravek PREZISTA, je vzhledem k možnému vzniku hyperkalémie doporučeno klinické sledování.</p> <p>Při současném užívání přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru 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 deficiencie.</p>
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		
Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání potencionálního přípravku PREZISTA s naloxegolem je kontraindikováno.
INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)		
<p>Léčba erektilní dysfunkce</p> <p>Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>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.</p>	<p>Kombinace avanafilu a přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikována (viz bod 4.3). Při současném užívání jiných PDE-5 inhibitorů k léčbě erektilní dysfunkce spolu s přípravkem PREZISTA podávaným s nízkou dávkou ritonaviru je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání přípravku PREZISTA podávaného s nízkou dávkou ritonaviru se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafil, 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	Nebylo studováno. Současné užívání sildenafilu nebo tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a darunaviru podávaného s nízkou dávkou ritonaviru může zvyšovat plazmatické koncentrace sildenafilu nebo tadalafilu. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaného současně s přípravkem PREZISTA a nízkou dávkou ritonaviru nebyla stanovena. Existuje zvýšený potenciál pro nežádoucí účinky spojené se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru a sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru se nedoporučuje.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol 20 mg jednou denně	# AUC darunaviru ↔ # C _{min} darunaviru ↔ # C _{max} darunaviru ↔	Přípravek PREZISTA podávaný s nízkou dávkou ritonaviru může být užíván současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterální) Zoldipem Midazolam (perorální) Triazolam	Nebylo studováno. Sedativa/hypnotika jsou značně metabolizována CYP3A. Současné podávání přípravků PREZISTA/ritonavir může způsobit velké zvýšení koncentrací těchto léčivých přípravků. Společné podání s parenterálním midazolamem a přípravky PREZISTA/ritonavirem může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3 – 4násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě.	Je doporučeno klinické sledování v případě současného podání přípravku PREZISTA s těmito sedativy/hypnotiky a mělo by být zvaženo snížení dávky sedativ/hypnotik. 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 nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka. Přípravek PREZISTA s ritonavirem v nízké dávce je s triazolamem nebo perorálním midazolamem kontraindikován (viz bod 4.3)
LÉČBA PŘEDČASNÉ EJAKULACE		
Dapoxetin	Nebylo studováno.	Současné podávání s potencovaným přípravkem 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, nelfinavirem 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 převyší možné riziko.

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. Jak vzhledem k možnosti přenosu HIV, tak i vzhledem k možným nežádoucím účinkům u kojených dětí, by matky měly být poučeny, aby při léčbě přípravkem PREZISTA v žádném případě 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 ritonavirem nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů však byly během léčby přípravkem PREZISTA podávaným s 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 střední 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.

Tabelovaný seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou řazeny dle tříd orgánových systémů a kategorie četnosti. V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností. Kategorie četnosti 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 pozorované u darunaviru/ritonaviru v klinických studiích a post-marketingu

Třídy orgánových systémů dle MedDRA Četnost	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, parestézie, hypestézie, 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, palpitate
<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 dysestézie
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 tkáň</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
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	erektilní 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, abnormální pocit, xeróza

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.

Během klinického vývojového programu s raltegravirem u již dříve léčených pacientů byla vyrážka, bez ohledu na kauzalitu, častější u režimů obsahujících přípravky PREZISTA/ritonavir + raltegravir ve srovnání s režimy obsahujícími přípravky PREZISTA/ritonavir bez raltegraviru nebo raltegravir bez přípravku PREZISTA/ritonaviru. Vyrážka, která byla zkoušejícím považována za související s podáním 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 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 dvakrát denně 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.

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 léčeni, 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 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 průměrnými EC_{50} hodnotami 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. Sníženou citlivost těchto virů k darunaviru ve vybraných experimentech nelze vysvětlovat 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 střední 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 antiretrovirovými neléčených, kterým je poprvé podáván darunavir v kombinaci s jinými antivirovými.

Tabulka níže ukazuje vývoj mutací proteázy HIV-1 a ztrátu citlivosti k PI při virologických selháních v době dosažení cílového parametru hodnocení *ARTEMIS*, *ODIN* a *TITAN*.

	ARTEMIS 192. týden	ODIN 48. týden		TITAN 48. týden
	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

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.

Klinické výsledky

Dospělí pacienti

Výsledky klinických hodnocení u dosud neléčených pacientů jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku pro tablety PREZISTA 400 mg a 800 mg nebo perorální suspenze 100 mg/ml.

Účinnost přípravku PREZISTA 600 mg dvakrát denně podávaného se 100 mg ritonavirem dvakrát denně u již ART léčených pacientů

Důkaz účinnosti přípravku PREZISTA podávaného s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) pacientům již dříve ART léčeným je založen na 96týdenní analýze fáze III studie *TITAN* u již dříve ART léčených pacientů, kteří ale dosud nikdy nedostávali lopinavir, na 48týdenní analýze fáze III studie *ODIN* u pacientů již dříve léčených ART, kteří nevykazovali DRV-RAM, a na analýze 96týdenních údajů z fáze IIb studií *POWER 1 a 2* u pacientů již dříve ART léčených a s vysokou úrovní rezistence k PI.

TITAN je randomizovaná kontrolovaná otevřená studie fáze III srovnávající přípravek PREZISTA podávaný v kombinaci s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) s lopinavirem/ritonavirem

(400/100 mg dvakrát denně) u již ART léčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří ale ještě nedostávali lopinavir. Obě ramena používala optimalizovaný základní léčebný režim (OBR = Optimized Background Regimen) složený z nejméně 2 antiretrovirových agens (NRTI buď s nebo bez NNRTI).

Níže uvedená tabulka shrnuje údaje o účinnosti z 48týdenní analýzy studie *TITAN*.

TITAN			
Výsledky	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně + OBR N = 297	Rozdíl v léčbě (95% interval spolehlivosti pro rozdíl)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
Střední změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Dopočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^c NC = F

Noninferiorita virologické odpovědi na léčbu kombinací PREZISTA/ritonavir definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 400 a < 50 kopií/ml byla prokázána ve 48. týdnu (v předem definovaném 12% noninferioritním rozmezí) jak pro ITT populaci tak i pro OP populaci. Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů v 96. týdnu léčby studie *TITAN*; 60,4 % pacientů ve skupině s kombinací PREZISTA/ritonavir mělo v 96. týdnu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ve srovnání s 55,2 % ve skupině s kombinací lopinavir/ritonavir [rozdíl: 5,2 %, 95% interval spolehlivosti (-2,8; 13,1)].

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)
Sřední 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 ve středních 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 \geq 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.

POWER 1 a POWER 2 jsou randomizované kontrolované klinické studie srovnávající přípravek PREZISTA podávaný s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) s kontrolní skupinou dostávající zkoušejícím vybranou léčbu založenou na PI u HIV-1 infikovaných pacientů, u kterých před tím došlo k selhání více než 1 režimu obsahujícího PI. OBR sestávající se nejméně ze 2 NRTIs s enfuvirtidem nebo bez enfuvirtidu (ENF) byl použit v obou studiích.

V tabulce níže jsou uvedena data 48týdenní a 96týdenní analýzy účinnosti ze sloučených studií **POWER 1 a POWER 2**.

POWER 1 a POWER 2 sloučené údaje						
Výstupy	Týden 48			Týden 96		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 131	Kontrola n = 124	Rozdíl v léčbě	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 131	kontrola n = 124	Rozdíl v léčbě
HIV RNA < 50 kopií/ml ^a	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) ^c	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1 40,0) ^c
Sřední změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

^b Poslední pozorování bylo dupočítáno

^c 95% interval spolehlivosti

Analýza dat z 96 týdnů léčby ve studiích **POWER** potvrdila trvalou antiretrovirální účinnost a imunologický přínos.

Z 59 pacientů, kteří ve 48. týdnu reagovali kompletní virovou supresí (< 50 kopií/ml), odpovídalo v 96. týdnu 47 pacientů (80 % respondentů z 48. týdne).

Základní genotyp nebo fenotyp a virologické výsledky

Výchozí genotyp a FC darunaviru (relativní posun v citlivosti vzhledem k referenčnímu vzorku) se ukázaly jako predikační faktor virologické odpovědi.

Podíl (%) pacientů s odpovědí (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ve 24. týdnu) na přípravek PREZISTA podávaný s ritonavirem (600/100 mg dvakrát denně) u výchozího genotypu^a a výchozí FC darunaviru a při použití enfuvirtidu (ENF): dle analýzy studií POWER a DUET.

Odpověď (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 24) % , n/N	Počet výchozích mutací ^a				Výchozí DRV FC ^b			
	Všechna rozmezí	0 - 2	3	≥ 4	Všechna rozmezí	≤ 10	10 - 40	> 40
Všichni pacienti	45 % 455/1,014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1,014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Pacienti s no/non-naïve užíváním ENF ^c	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pacienti s naïve užíváním ENF ^d	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

^a počet mutací ze seznamu mutací spojených se sníženou odpovědí na kombinaci PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V nebo L89V)

^b násobek změny v EC₅₀

^c „Pacienti s no/non-naïve užíváním ENF“ jsou pacienti, kteří neužívali ENF nebo užívali ENF, ale nikoli poprvé

^d „Pacienti s naïve užíváním ENF“ jsou pacienti, kteří užívali ENF poprvé

Pediatrická populace

Výsledky klinických studií u pediatrických pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky ve věku od 12 do 17 let viz Souhrn údajů o přípravku pro tablety PREZISTA 400 a 800 mg a perorální suspenzi PREZISTA 100 mg/ml.

Pediatrická populace již dříve léčení antiretrovirotiky ve věku od 6 do < 18 let s tělesnou hmotností alespoň 20 kg

DELPHI je otevřená studie fáze II hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA s nízkou dávkou ritonaviru u 80 dětských pacientů ve věku 6 až 17 let a s tělesnou hmotností alespoň 20 kg infikovaných virem HIV-1 již dříve léčených antiretrovirotiky. Tito pacienti dostávali přípravek PREZISTA/ritonavir dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirotiky (viz bod 4.2 – doporučené dávkování podle tělesné hmotnosti). Virologická odpověď byla definována jako snížení virového zatížení HIV-1 RNA v plazmě nejméně o 1,0 log₁₀ oproti výchozímu stavu.

Pacientům, u kterých ve studii hrozilo riziko ukončení léčby kvůli nesnášenlivosti perorálního roztoku ritonaviru (např. averze k chuti), bylo povoleno přejít na lékovou formu tobolek. Ze 44 pacientů užívajících perorální roztok ritonaviru přešlo 27 pacientů na 100mg tobolek a překročilo dávku ritonaviru založenou na tělesné hmotnosti bez pozorované změny v bezpečnosti.

DELPHI	
Výsledky v týdnu 48	PREZISTA/ritonavir N = 80
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	47,5 % (38)
Střední změna počtu CD4+ buněk od výchozí hodnoty ^b	147

^a Dupočítávání podle algoritmu TLOVR.

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

Podle algoritmu TLOVR, do něhož nebyly zahrnuty případy nevrologického selhání, se virologické selhání vyskytlo u 24 (30,0 %) pacientů; u 17 (21,3 %) došlo k reboundu a 7 (8,8 %) neodpovídalo na léčbu.

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky ve věku 3 až < 6 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost přípravku PREZISTA/ritonaviru dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky u 21 již dříve léčených pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 3 až < 6 let a tělesnou hmotností 10 kg až < 20 kg byly hodnoceny v otevřené studii fáze II *ARIEL*. Pacientům podávaný dávkovací režim dvakrát denně se odvíjel od tělesné hmotnosti; pacienti s tělesnou hmotností 10 kg až < 15 kg dostávali darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg dvakrát denně a pacienti s tělesnou hmotností 15 kg až < 20 kg dostávali darunavir/ritonavir 375/50 mg dvakrát denně. V týdnu 48 byla u 16 pediatrických pacientů 15 kg až < 20 kg a 5 pediatrických pacientů 10 kg až < 15 kg dostávajících přípravek PREZISTA/ritonavir v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky vyhodnocena virologická odpověď definovaná jako podíl pacientů s potvrzenou virovou náloží < 50 HIV-1 RNA kopií/ml (dávkování podle tělesné hmotnosti viz bod 4.2).

Výstupy v týdnu 48	ARIEL	
	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg až < 15 kg N = 5	15 kg až < 20 kg N = 16
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
Procentuální změna CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	4	4
Střední změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu ^b	16	241

^a Dupočítáno podle algoritmu TLOVR.

^b NC = F

Pro pediatrické pacienty pod 15 kg jsou dostupné pouze omezené údaje o účinnosti, pro dávkování tedy nelze dát žádná doporučení.

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. Ritonavir inhibuje CYP3A, a tím značně zvyšuje plazmatické koncentrace darunaviru.

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 nízkodávkovaného ritonaviru o 30 % nižší než při užívání s jídlem. Tablety přípravku PREZISTA by proto měly být užívány spolu s 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 (střední \pm SD) a byl zvýšen na $131 \pm 49,9$ l (střední \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 podávaným dvakrát denně 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 podávaným dvakrát denně 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, 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

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 ^{14}C -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).

Zhoršená 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 mírným (Child-Pugh třída A, n = 8) a středně závažným (Child-Pugh třída B, n = 8) jaterním poškozením 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 by přípravek PREZISTA měl být užíván s opatrností. Účinek závažného jaterního poškození 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 trimestru těhotenství, 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.

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 červených krvinek společně se zvýšením aktivovaného parciálního tromboplastinového 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 červených krvinek, 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 myší a potkanů při perorálním podání žaludeční sondou. Myším 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 myší ani potkanů nezpůsobilo podání darunaviru statisticky významný vzestup výskytu dalších benigních nebo maligních neoplasmů. 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 neoplasmů 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 myší (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 myší, nebyl darunavir mutagenní nebo genotoxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

PREZISTA 75 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Krospondon

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek

PREZISTA 150 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celuloza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek

PREZISTA 300 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celuloza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Oranžová žlut' (E110)

PREZISTA 600 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celuloza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Oranžová žlut' (E110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PREZISTA 75 mg, 150 mg a 600 mg potahované tablety

3 roky

PREZISTA 300 mg potahované tablety

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PREZISTA 75 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 160ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 480 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení je jedna lahvička.

PREZISTA 150 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 160ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 240 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení je jedna lahvička.

PREZISTA 300 mg potahované tablety

Neprůhledná bílá 160ml lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s obsahem 120 tablet opatřená polypropylenovým (PP) bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení je jedna lahvička.

PREZISTA 600 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.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

PREZISTA 75 mg potahované tablety

EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg potahované tablety

EU/1/06/380/004

PREZISTA 300 mg potahované tablety

EU/1/06/380/001

PREZISTA 600 mg potahované tablety

EU/1/06/380/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. února 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2019

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