

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prezista[®], 800 mg, film tablete

INN: darunavir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku etanolata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne film tablete, tamnocrvene boje, sa utisnutim oznakama „T” na jednoj i „800” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Prezista, primenjen istovremeno sa niskom dozom ritonavira i drugim antiretrovirusnim lekovima, je indikovano u terapiji infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV-1).

Lek Prezista, u kombinaciji sa kobicistatom i drugim antiretrovirusnim lekovima, je indikovano u terapiji infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Lek Prezista, 800 mg, tablete se može koristiti kako bi se obezbedili odgovarajući režimi doziranja za terapiju infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) kod odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata uzrasta iznad 3 godine i najmanje 40 kg telesne mase koji:

- prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. *ART naïve patients*) (videti odeljak 4.2).
- su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. *ART patients*), kod kojih ne postoje mutacije povezane sa rezistencijom na darunavir (engl. *darunavir resistance associated mutations*, DRV-RAMs) i koji u plazmi imaju HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL i broj CD4+ ćelija ≥ 100 ćelija $\times 10^6/L$. Prilikom odlučivanja o započinjanju terapije kod pacijenata koji su prethodno bili na ART terapiji, genotipsko testiranje mora prethoditi primeni leka Prezista (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Napomena: Lek Prezista, oralna suspenzija i Prezista tablete jačine 75 mg, 150 mg i 300 mg nisu dostupni na tržištu Republike Srbije.

Lečenje lekom Prezista treba da započne lekar koji ima iskustva u lečenju HIV infekcije. Nakon započinjanja terapije lekom Prezista, pacijente treba savetovati da ne menjaju dozu, oblik doze i da ne prekidaju terapiju bez konsultovanja sa lekarom.

Profil interakcija darunavira zavisi od toga da li se kao farmakokinetički pojačivač koristi ritonavir ili kobicistat. Darunavir zbog toga može imati različite kontraindikacije i preporuke za lekove koji se primenjuju istovremeno, u zavisnosti od toga da li je pojačan ritonaviriom ili kobicistatom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Doziranje

Lek Prezista se mora uvek primenjivati oralno, sa kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, koji služi kao farmakokinetički pojačivač, i u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Zbog toga je neophodno, pre početka primene leka Prezista, pročitati *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat ili ritonavir, po potrebi. Kobicistat nije indikovano za primenu u režimu doziranja dva puta dnevno ili za primenu u pedijatrijskoj populaciji.

Lek Prezista je takođe dostupan u obliku oralne suspenzije za primenu kod pacijenata koji ne mogu da progutaju Prezista tablete.

Odrasli pacijenti koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. ART naïve patients)

Preporučena doza leka Prezista je 800 mg jednom dnevno zajedno sa 150 mg kobicistata jednom dnevno ili 100 mg ritonavira jednom dnevno, uz obrok. Tablete leka Prezista od 800 mg se mogu koristiti za postizanje preporučenog režima doziranja, 800 mg jednom dnevno.

Odrasli pacijenti koji su prethodno lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. ART-experienced adult patients)

Preporučeni režimi doziranja su sledeći:

- Kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni ART, koji nemaju mutacije povezane sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAMs)*, i koji u plazmi imaju HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL i broj CD4+ ćelija ≥ 100 ćelija $\times 10^6/L$ (videti odeljak 4.1) može se koristiti režim doziranja od 800 mg jednom dnevno zajedno sa 150 mg kobicistata jednom dnevno ili 100 mg ritonavira jednom dnevno, uz obrok. Tablete leka Prezista od 800 mg se mogu koristiti za postizanje preporučenog režima doziranja, 800 mg jednom dnevno.
- Kod svih ostalih pacijenata koji su prethodno bili na ART terapiji ili ako nije dostupno testiranje na HIV-1 genotip, preporučeni režim doziranja je 600 mg dva puta dnevno zajedno sa 100 mg ritonavira dva puta dnevno, uz obrok. Videti *Sažetak karakteristika leka* za lek Prezista 100 mg/mL oralnu suspenziju, 75 mg, 150 mg, 300 mg ili 600mg.

*DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, 147V, 150V, 154M, 154L, T74P, L76V, 184V, L89V.

Pedijatrijski pacijenti koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. ART naïve pediatric patients) (uzrasta između 3 i 17 godina i telesne mase najmanje 40 kg)

Preporučena doza leka Prezista je 800 mg jednom dnevno zajedno sa 100 mg ritonavira jednom dnevno, uz obrok. Doza kobicistata koja bi se primenjivala sa lekom Prezista kod dece mlađe od 18 godina nije ustanovljena.

Pedijatrijski pacijenti koji su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. ART-experienced paediatric patients) (uzrasta između 3 i 17 godina i telesne mase najmanje 40 kg)

Doza kobicistata koja bi se primenjivala sa lekom Prezista kod dece mlađe od 18 godina nije ustanovljena.

Preporučeni režimi doziranja su sledeći:

- Kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni ART i koji nemaju mutacije koje su povezane sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAMs)*, i koji u plazmi imaju HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL i broj CD4+ ćelija ≥ 100 ćelija $\times 10^6/L$ (videti odeljak 4.1) može se koristiti režim

doziranja od 800 mg jednom dnevno zajedno sa 100 mg ritonavira jednom dnevno, uz obrok. Tablete leka Prezista od 800 mg se mogu koristiti za postizanje preporučenog režima doziranja, 800 mg jednom dnevno.

- Kod svih ostalih pacijenata koji su prethodno bili na ART terapiji ili ako nije dostupno testiranje na HIV-1 genotip, preporučeni režim doziranja je opisan u *Sažetku karakteristika leka* Prezista 100 mg/mL oralnu suspenziju, 75 mg, 150 mg, 300 mg ili 600mg.

*DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, 147V, 150V, 154M, 154L, T74P, L76V, 184V, L89V.

Savet za slučaj propuštenih doza

U slučaju da se doza leka Prezista i/ili kobicistata ili ritonavira koja se uzima jedanput dnevno propusti unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja leka, pacijente treba savetovati da propisanu dozu leka Prezista i kobicistat ili ritonavir uzmu sa hranom što je pre moguće. Ukoliko je primećeno da je doza propuštena nakon više od 12 sati od uobičajenog vremena primene leka, propuštenu dozu ne treba uzeti, a pacijent treba da nastavi primenu leka prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Ova preporuka se zasniva na podatku o poluvremenu eliminacije darunavira u prisustvu kobicistata ili ritonavira, i na podatku o preporučenom vremenskom intervalu između dve doze leka, koji iznosi 24 h.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupani su ograničeni podaci za primenu leka Prezista u ovoj populaciji, stoga je potreban oprez pri primeni leka Prezista u ovoj starosnoj grupi (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Poremećaj funkcije jetre

Darunavir se metaboliše u jetri. Nije potrebno prilagođavanje doze leka Prezista kod pacijenata sa blagim (*Child-Pugh* klasa A) ili umerenim (*Child-Pugh* klasa B) oštećenjem funkcije jetre, međutim potreban je oprez prilikom primene leka Prezista kod ovih pacijenata. Nisu dostupni farmakokinetički podaci o primeni leka Prezista kod pacijenata koji imaju teško oštećenje funkcije jetre. Teško oštećenje funkcije jetre može izazvati povećanu izloženost darunaviru i pogoršati bezbednosni profil leka. Lek Prezista ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2.).

Poremećaji funkcije bubrega

Ne postoji potreba za prilagođavanjem doze za darunavir/ritonavir kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (videti odeljak 4.4 i 5.2). Kobicistat nije ispitivan kod pacijenata na dijalizi, i zbog toga se ne mogu dati preporuke za primenu darunavira/kobicistata kod ovih pacijenata.

Kobicistat inhibira tubularnu sekreciju kreatinina i može uzrokovati umereno povećanje serumskog kreatinina i umereno smanjenje klirensa kreatinina. Stoga, korišćenje klirensa kreatinina za procenu kapaciteta bubrežne eliminacije može dovesti do pogrešnog zaključka. Zbog toga, kobicistat kao farmakokinetički pojačivač darunavira ne treba koristiti kod pacijenata sa klirensom kreatinina nižim od 70 mL/min ukoliko bilo koji od, istovremeno primenjenih, lekova zahteva prilagođavanje doze na osnovu klirensa kreatinina, npr. emtricitabin, lamivudin, tenofovir disoproksil fumarat ili adefovir dipovoksil.

Za informacije o kobicistatu, pogledati *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat.

Pedijatrijska populacija

Lek Prezista ne sme primenjivati kod dece mlađe od 3 godine ili telesne mase manje od 15 kg (videti odeljke 4.4 i 5.3).

Pedijatrijski pacijenti koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. ART naïve pediatric patients) (mlađi od 3 godine ili telesne mase manje od 15 kg)

Ne mogu se dati preporuke o doziranju u ovoj populaciji.

Pedijatrijski pacijenti koji su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. ART experienced pediatric patients) (uzrasta između 3 i 17 godina i telesne mase najmanje 40 kg)

Utvrđeno je i zaključeno da je izloženost darunaviru kod pedijatrijskih pacijenata između 12 i 17 godina, telesne mase najmanje 40 kg, koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima, a koji primaju lek Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno u terapijskom opsegu, kao što je ustanovljeno kod odraslih pacijenata koji primaju lek Prezista/ritonavir 800/100 mg. Posledično, budući da je lek Prezista 800 mg jednom dnevno odobrena za primenu kod odraslih pacijenata koji su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima kod kojih ne postoje mutacije koje su povezane sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAMs)*, i koji u plazmi imaju HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL i broj CD4+ ćelija ≥ 100 ćelija $\times 10^6/L$, ista indikacija leka Prezista 800 mg jednom dnevno važi i za pedijatrijske pacijente uzrasta između 3 i 17 godina i telesne mase najmanje 40 kg koji su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima. Doza darunavira sa kobicistatom nije ustanovljena u ovoj populaciji pacijenata.

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

Za preporuke u doziranju kod dece videti *Sažetak karakteristika leka* za lek Prezista 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg tablete i 100 mg/mL oralna suspenzija.

Lek Prezista se ne treba koristiti kod dece telesne mase manje od 15 kg, jer doza za ovu populaciju pacijenata nije ustanovljena kod dovoljnog broja pacijenata. Lek Prezista ne treba koristiti kod dece mlađe od 3 godine iz bezbednosnih razloga.

Trudnoća i postporođajni period

Nije potrebno prilagođavanje doze za darunavir/ritonavir tokom trudnoće i postporođajnog perioda. Lek Prezista treba koristiti tokom trudnoće samo ukoliko potencijalna korist opravdava potencijalni rizik (videti odeljke 4.4, 4.6 i 5.2).

Način primene

Pacijenti moraju dobiti instrukcije da uzmu lek Prezista sa kobicistatom ili niskom dozom ritonavira u roku od 30 minuta nakon završetka obroka. Vrsta hrane ne utiče na izloženost darunaviru (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu (darunavir) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Primena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).

Kontraindikovana je istovremena primena sa bilo kojim od sledećih lekova, uzimajući u obzir očekivani pad koncentracije u plazmi i mogući gubitak terapijskog efekta darunavira, ritonavira i kobicistata (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Odnosi se na darunavir pojačan bilo ritonavirom ili kobicistatom:

- Kombinovani lek lopinavir/ritonavir (videti odeljak 4.5.).
- Snažni induktori CYP3A enzima - rifampicin i biljni preparati koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*). Očekuje se da njihova istovremena primena smanji koncentracije darunavira, ritonavira i kobicistata u plazmi, što može dovesti do gubitka terapijskog efekta i mogućeg razvoja rezistencije (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Odnosi se na darunavir pojačan kobicistatom, ali ne i ritonavirom:

- Darunavir pojačan kobicistatom je osjetljiviji na indukciju CYP3A enzima nego darunavir pojačan ritonaviro. Istovremena primena sa snažnim induktorima CYP3A enzima je kontraindikovana, jer može smanjiti izloženost kobicistatu i darunaviru, dovodeći do gubitka terapijskog efekta. Snažni induktori CYP3A enzima su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Darunavir pojačan bilo ritonaviro bilo kobicistatom, inhibira eliminaciju aktivnih supstanci čija eliminacija u visokom stepenu zavisi od CYP3A, što dovodi do povećane izloženosti pacijenata istovremeno primenjenom leku. Zbog toga je kontraindikovana istovremena primena sa lekovima čije je povećanje koncentracije u plazmi povezano sa ozbiljnim i/ili životno ugrožavajućim događajima (odnosi se na darunavir pojačan bilo ritonaviro bilo kobicistatom). Takve aktivne supstance su na primer:

- alufosin (antagonista alfa-1 adrenergičkih receptora)
- amjodaron, bepridil, dronedaron, hinidin, ranolazin, lidokain za sistemsku primenu (antiaritmijski/lekovi za anginu pektoris)
- astemizol, terfenadin (antihistaminici)
- kolhicin kada se primenjuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre (za lečenje gihta) (videti odeljak 4.5)
- ergot derivati (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- cisaprid (lekovi za gastrointestinalnu pokretljivost)
- pimozi, kvetiapin, sertindol (antipsihotici/neuroleptici) (videti odeljak 4.5)
- triazolam, midazolam za oralnu upotrebu (sedativi/hipnotici) (za mere opreza pri parenteralnoj upotrebi midazolama, videti odeljak 4.5)
- sildenafil kada se koristi za lečenje pulmonarne arterijske hipertenzije, avanafil (PDE-5 inhibitori)
- simvastatin i lovastatin (inhibitori HMG-CoA reduktaze) (videti odeljak 4.5)
- tikagrelor (antiagregacioni lekovi) (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Iako je dokazano da efektivna supresija virusa antiretrovirusnom terapijom u značajnoj meri smanjuje rizik od prenosa bolesti polnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba preduzeti mere opreza za sprečavanje prenosa bolesti u skladu sa nacionalnim smernicama.

Savetuje se redovna procena virusološkog odgovora na primenjenu terapiju. U slučaju nedostatka ili gubitka virusološkog odgovora, potrebno je sprovesti ispitivanje na rezistenciju.

Lek Prezista se uvek mora davati oralno sa kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kao farmakokinetičkim pojačivačima i u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima (videti odeljak 5.2). Zbog toga se, pre početka primene leka Prezista, mora detaljno pročitati i odgovarajući *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat ili ritonavira.

Povećanje doze ritonavira u odnosu na preporučenu dozu u odeljku 4.2 ne utiče značajnije na koncentraciju darunavira. Ne preporučuje se promena doze kobicistata ili ritonavira.

Darunavir se pretežno vezuje za α_1 -kiselu glikoprotein. Ovo vezivanje za protein zavisi od koncentracije i ukazuje na zasićenje vezivanja. Zato se međusobno istiskivanje (kompeticija) lekova koji se sa visokim afinitetom vezuju za α_1 -kiselu glikoprotein, ne može isključiti (videti odeljak 4.5).

Pacijenti prethodno lečeni ART-om – doziranje jednom dnevno

Terapiju lekom Prezista u kombinaciji sa kobicistatom ili niskom dozom ritonavira jednom dnevno ne treba primenjivati kod pacijenata prethodno lečenih ART-om, sa jednom ili više mutacija povezanih sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAMs) ili koji u plazmi imaju HIV-1 RNK ≥ 100000 kopija/mL ili broj CD4⁺ ćelija < 100 ćelija $\times 10^6/L$ (videti odeljak 4.2). U ovoj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije sa optimizovanim osnovnim režimom lečenja (engl. *optimised background regimen*, OBR) osim sa ≥ 2 NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, engl.

Nucleo(s)ide reverse transcriptase inhibitors). Za pacijente sa drugim podtipovima HIV-1 osim B, dostupni su ograničeni podaci (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka Prezista ne preporučuje se kod dece mlađe od 3 godine ili čija je telesna masa manja od 15 kg (videti odeljke 4.2 i 5.3).

Trudnoća

Lek Prezista treba koristiti tokom trudnoće samo ukoliko potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. Treba biti oprezan sa trudnicama koje primenjuju konkomitantnu terapiju koja može dodatno smanjiti izloženost darunaviru (videti odeljak 4.5 i 5.2).

Starije osobe

S obzirom na to da su dostupni podaci o primeni leka Prezista kod pacijenta starih 65 i više godina ograničeni, treba biti oprezan zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre i istovremeno prisutnih oboljenja ili druge terapije (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Tokom programa kliničkog razvoja kombinacije darunavir/ritonavir (N = 3063), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene povišenom telesnom temperaturom i/ili povišenim vrednostima transaminaza, bile su prijavljene kod 0,4% pacijenta. DRESS (osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima) i *Stevens-Johnson*-ov sindrom retko (<0,1%) su prijavljivani, a tokom postmarketinškog perioda prijavljene su toksična epidermalna nekroliza i akutni generalizovani pustulozni egzantem. Primenu leka Prezista treba odmah prekinuti ukoliko se razviju znaci ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, ozbiljan osip ili osip praćen povišenom telesnom temperaturom, opštu malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, plikove, oralne lezije, konjunktivitis, hepatitis i/ili eozinofiliju.

Osip se češće javljao kod pacijenata koji su prethodno lečeni, a koji su primali terapiju po režimima koji sadrže Prezista/ritonavir + raltegravir u poređenju sa pacijentima koji su primali samo Prezista/ritonavir bez raltegravira ili raltegravir bez leka Prezista (videti odeljak 4.8).

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu grupu. Lek Prezista treba koristiti oprezno kod pacijenta sa poznatom alergijom na sulfonamide.

Hepatotoksičnost

Hepatitis izazvan lekovima (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) je bio prijavljen tokom terapije lekom Prezista. Tokom kliničkog razvojnog programa darunavira/ritonavira (N = 3063), hepatitis je bio prijavljen kod 0,5% pacijenta koji su primali kombinovanu antiretrovirusnu terapiju Prezista /ritonavir. Pacijenti sa već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećan rizik od poremećaja funkcije jetre, uključujući teške i potencijalno fatalne hepatične neželjene reakcije. U slučaju istovremene antivirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo Vas pogledajte relevantne informacije o tim lekovima.

Odgovarajuća laboratorijska ispitivanja treba sprovesti pre započinjanja terapije lekom Prezista u kombinaciji sa kobicistatom ili niskom dozom ritonavira i pacijente treba pratiti tokom lečenja. Učestalije praćenje AST/ALT treba uzeti u obzir, posebno tokom prvih nekoliko meseci primene leka Prezista u kombinaciji sa kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, kod pacijenata sa već postojećim hroničnim hepatitisom, cirozom jetre, ili povišenim vrednostima transaminaza pre početka lečenja.

Ukoliko postoje dokazi o novonastaloj disfunkciji jetre ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povećanje vrednosti enzima jetre i/ili simptome poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamnog urina, osetljivosti jetre, hepatomegalije) kod pacijenata koji primenjuju lek Prezista u kombinaciji sa kobicistatom ili niskom dozom ritonavira, treba odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije.

Pacijenti sa pratećim oboljenjima

Oštećenje funkcije jetre

Bezbednost i efikasnost primene leka Prezista kod pacijenata koji imaju teško oštećenje funkcije jetre nisu ustanovljene i stoga je primena leka Prezista kod ovih pacijenata kontraindikovana. Zbog povećanja koncentracije nevezanog darunavira u plazmi, lek Prezista treba oprezno koristiti kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3, 5.2).

Oštećenja funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze, niti posebne mere opreza pri primeni kombinacije darunavir/ritonavir kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Budući da darunavir i ritonavir imaju visok afinitet vezivanja za proteine plazme, mala je verovatnoća da će u značajnoj meri biti eliminisani hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. Stoga, nije potreban poseban oprez ili prilagođavanje doze kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.2 i 5.2). Kobicistat nije ispitivan kod pacijenata na dijalizi, stoga se ne mogu dati preporuke o doziranju darunavir/kobicistat kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Kobicistat smanjuje procenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovo treba uzeti u obzir ukoliko se darunavir sa kobicistatom primenjuje kod pacijenata kod kojih se procenjeni klirens kreatinina koristi za prilagođavanje doze istovremeno primenjenih lekova (videti odeljak 4.2 i *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat).

Trenutno ne postoje odgovarajući podaci koji pokazuju da li je istovremena primena tenofovir-disoproksil fumarata i kobicistata povezana sa povišenim rizikom od pojave neželjenih reakcija na nivou bubrega, u poređenju sa režimom koji uključuje tenofovir-disoproksil fumarata bez kobicistata.

Pacijenti sa hemofilijom

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu kod pacijenta sa hemofilijom tipa A i B koji su lečeni inhibitorima proteaze HIV-a. Kod nekih pacijenta je primenjen dodatni faktor VIII. Kod više od polovine prijavljenih slučajeva, lečenje inhibitorima proteaze HIV-a je nastavljeno ili je ponovno uvedeno ukoliko je terapija prekinuta. Pretpostavlja se da postoji uzročno posledična veza, iako mehanizam delovanja nije razjašnjen. Pacijente sa hemofilijom zato treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Telesna masa i metabolički parametri

Može se pojaviti povećanje telesne mase i nivoa lipida i glukoze u krvi tokom antiretrovirusne terapije. Te promene mogu biti delimično povezane s kontrolom bolesti i načinom života. Za lipide, postoji u nekim slučajevima dokaz o efektu terapije, dok za povećanje telesne mase ne postoji jak dokaz koji ga povezuje sa bilo kojom posebnom terapijom. Praćenje nivoa lipida i glukoze u krvi treba sprovoditi u skladu sa zvaničnim smernicama za terapiju HIV infekcije. Poremećaje metabolizma lipida bi trebalo lečiti u skladu sa kliničkim zahtevima.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključuje primenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, visok indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze su posebno prijavljivani kod pacijenta sa uznapredovalom HIV bolešću i/ili kod onih koji su dugotrajno izloženi kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Pacijentima treba savetovati da potraže savet lekara ukoliko osećaju stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Sindrom inflamatorne imunološke rekonstitucije

Kod pacijenta sa HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (KART), može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve reakcije su

obično primećene tokom prvih nedelja ili meseci nakon započinjanja KART terapije. Relevantni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju izaziva *Pneumocystis jirovecii* (ranije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptom zapaljenja treba proceniti i ako je potrebno uvesti terapiju. Osim toga, reaktivacija herpes simpleksa i herpes zostera je zabeležena u kliničkim studijama sa lekom Prezista koji je primenjivan istovremeno sa niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunskih poremećaja (poput Gravesove bolesti) takođe se beleži prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme do nastanka je varijabilno, i ovi događaji se mogu javiti više meseci nakon početka terapije (videti odeljak 4.8).

Interakcije sa drugim lekovima

Farmakokinetički pojačivači i konkomitantni lekovi

Darunavir ima različite profile interakcija u zavisnosti od toga da li je pojačan ritonavikom ili kobicistatom:

- Darunavir pojačan kobicistatom osetljiviji je na CYP3A indukciju: istovremena primena kombinacije darunavir/kobicistat i snažnih CYP3A induktora, zbog toga je kontraindikovana (videti odeljak 4.3), a istovremena primena sa slabim ili umerenim CYP3A induktorima se ne preporučuje (videti odeljak 4.5). Istovremena primena darunavir/ritonavir ili darunavir/kobicistat sa kombinacijom lopinavir/ritonavir, rifampicinom i biljnim preparatima koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).
- Za razliku od ritonavira, kobicistat nema indukujući efekat na enzime ili transportne proteine (videti odeljak 4.5). Ukoliko se prelazi sa farmakokinetičkog pojačivača ritonavira na kobicistat, potreban je oprez tokom prve dve nedelje terapije kombinacijom darunavir/kobicistat, posebno ukoliko su doze nekog istovremeno primenjenog leka titrirane ili prilagođavane za vreme primene ritonavira kao pojačivača. U ovakvim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze istovremeno primenjenog leka.

Efavirenz u kombinaciji sa Prezista/ritonavir u dozi od 800/100 mg jednom dnevno, može dovesti do suboptimalne koncentracije (C_{min}) darunavira u plazmi. Ukoliko je potrebno da se efavirenz primenjuje u kombinaciji sa Prezista/ritonavir, potrebno je koristiti režim Prezista/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno. Videti *Sažetak karakteristika leka* za lek Prezista 75 mg, 150 mg, 300 mg ili 600 mg tablete (videti odeljak 4.5).

Životno ugrožavajuće i fatalne interakcije lekova prijavljivane su kod pacijenata lečenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A enzima i P-glikoproteina - P-gp (videti odeljke 4.3 i 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Profil interakcija darunavira može se razlikovati u zavisnosti od toga da li se kao farmakokinetički pojačivač koristi ritonavir ili kobicistat. Preporuke date za istovremenu primenu darunavira i drugih lekova mogu se, stoga, razlikovati u zavisnosti od toga da li je darunavir pojačan ritonavikom ili kobicistatom (videti odeljke 4.3 i 4.4), a ukoliko se prelazi sa farmakokinetičkog pojačivača ritonavira na kobicistat takođe je neophodan oprez u prvo vreme primene kobicistata (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji utiču na izloženost darunaviru (ritonavir kao pojačivač)

Darunavir i ritonavir metabolišu se preko CYP3A enzima. Očekuje se da lekovi koji indukuju CYP3A aktivnost, povećavaju eliminaciju (metabolizam) darunavira i ritonavira, i tako smanjuju njihovu koncentraciju u plazmi, dovodeći do gubitka terapijskog efekta darunavira i mogućeg razvoja rezistencije (videti odeljke 4.3 i 4.4). Induktori CYP3A enzima, koji su kontraindikovani, uključuju rifampicin, kantarion i lopinavir.

Istovremena primena darunavira i ritonavira sa drugim lekovima koji inhibiraju CYP3A, može smanjiti eliminaciju darunavira i ritonavira, što može dovesti do povećanih koncentracija darunavira i ritonavira u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primena sa snažnim inhibitorima CYP3A enzima i

ukoliko se istovremeno primenjuju zahteva se poseban oprez, a ove interakcije su opisane u donjoj tabeli interakcija (npr. indinavir, azoli za sistemsku primenu, poput ketokonazola i klotrimazola).

Lekovi koji utiču na izloženost darunaviru (kobicistat kao pojačivač)

Darunavir i kobicistat metabolišu se preko CYP3A enzima, i istovremena primena sa induktorima CYP3A enzima, može dovesti do subterapijske izloženosti darunaviru u plazmi. Darunavir pojačan kobicistatom osetljiviji je na CYP3A indukciju, nego darunavir pojačan ritonaviro. Kontraindikovana je istovremena primena darunavir/kobicistat sa drugim lekovima koji su snažni induktori CYP3A, kao što su kantaron, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (videti odeljak 4.3). Ne preporučuje se istovremena primena darunavir/kobicistat sa slabim do umerenim induktorima CYP3A poput efavirenza, etravirina, nevirapina, boceprevira, telaprevira, flutikazona i bosentana (videti donju tabelu interakcija).

Za istovremenu primenu sa snažnim CYP3A inhibitorima, iste preporuke važe nezavisno od toga da li je darunavir pojačan ritonaviro ili kobicistatom (videti prethodni tekst).

Lekovi na koje može uticati darunavir pojačan ritonaviro

Darunavir i ritonavir su inhibitori izoenzima CYP3A i CYP2D6 kao i P-glikoproteina. Istovremena upotreba darunavir/ritonavir sa lekovima koji se primarno metabolišu preko CYP3A i/ili CYP2D6 enzima ili transportuju preko P-gp, može dovesti do povećane sistemske izloženosti takvim lekovima, što može da pojača ili produži njihovo terapijsko dejstvo i neželjene reakcije.

Darunavir primenjen istovremeno sa niskom dozom ritonavira ne sme se primenjivati u kombinaciji sa lekovima čiji metabolizam i eliminacija zavise od CYP3A sistema i čija je povećana sistemska izloženost povezana sa ozbiljnim i/ili životno ugrožavajućim neželjenim događajima, kao npr. lekovi koji imaju malu terapijsku širinu (videti odeljak 4.3).

Ukupni efekat farmakokinetičkog pojačanja ritonaviro omogućava 14 puta veću sistemsku izloženost darunaviru, kada se (oralno) primeni pojedinačna doza od 600 mg darunavira zajedno sa 100 mg ritonavira, dva puta dnevno. Kobicistat primenjen u dozi od 150 mg zajedno sa 800 mg darunavira jednom dnevno, pojačava farmakokinetičke parametre darunavira na način koji je komparabilan sa ritonaviro (videti odeljak 5.2). Stoga se darunavir mora koristiti samo u kombinaciji sa farmakokinetičkim pojačivačem (videti odeljak 5.2).

U kliničkom ispitivanju u kome je korišćen koktel lekova koji se metabolišu preko sistema citohroma CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, pokazano je povećanje aktivnosti CYP2C9 i CYP2C19 i inhibicija aktivnosti CYP2D6 u prisustvu darunavir/ritonavir, koja se može pripisati prisustvu niske doze ritonavira. Istovremena primena darunavira i ritonavira sa lekovima koji se metabolišu preko citohroma CYP2D6 (kao što su flekainid, propafenon, metoprolol) može dovesti do povećanja koncentracije ovih lekova u plazmi, što može pojačati ili produžiti njihove terapijske efekte, kao i nastanak neželjenih dejstava. Istovremena primena darunavira i ritonavira i lekova koji se primarno metabolišu putem CYP2C9 (kao što je varfarin) i CYP2C19 (kao što je metadon), može dovesti do smanjenja sistemske izloženosti ovim lekovima, što može smanjiti ili skratiti njihovo terapijsko dejstvo.

Mada je uticaj na CYP2C8 ispitivan samo *in vitro*, istovremena primena darunavira i ritonavira i lekova koji se primarno metabolišu preko CYP2C8 (kao što je paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) može dovesti do smanjenja sistemske izloženosti ovim lekovima, što može smanjiti ili skratiti njihovo terapijsko dejstvo.

Ritonavir inhibira transportere poput P-glikoproteina, OATP1B1 i OATP1B3, pa istovremena primena sa supstratima ovih transportera može dovesti do povećanih koncentracija ovih supstanci u plazmi, kao što su dabigatran eteksilat, digoksin, statini i bosentan (videti donju tabelu interakcija).

Lekovi na koje može uticati darunavir pojačan kobicistatom

Preporuke koje važe za darunavir pojačan ritonaviro, odgovaraju i za darunavir pojačan kobicistatom, a odnose se na supstrate za CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3 (videti kontraindikacije i preporuke opisane u prethodnom tekstu). Kobicistat primenjen u dozi od 150 mg zajedno sa darunavirom 800 mg jednom dnevno, pojačava farmakokinetičke parametre darunavira na način koji je komparabilan sa ritonaviro (videti odeljak 5.2).

Za razliku od ritonavira, kobicistat ne indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. Za dodatne informacije o kobicistatu, treba pogledati njegov *Sažetak karakteristika leka*.

Tabela interakcija

Ispitivanja interakcija sprovedene samo kod odraslih osoba.

Nekoliko ispitivanja interakcija (obeležene oznakom [#] u donjoj tabeli) sprovedene su sa dozama darunavira koje su niže od preporučenih ili sa različitim režimom doziranja (videti odeljak 4.2 Doziranje). Stoga je moguće da efekti na druge lekove budu potcenjeni i zato je značajno kliničko praćenje bezbednosti.

Profil interakcija darunavira zavisi od toga da li je kao farmakokinetički pojačivač primenjen ritonavir ili kobicistat. Stoga, darunavir može imati različite preporuke za istovremeno primenjene lekove u zavisnosti od toga da li je pojačan ritonaviro ili kobicistatom. Nijedna studija interakcija predstavljena u donjoj tabeli nije sprovedena sa darunavirom pojačanim kobicistatom, ali iste preporuke važe, osim ako nisu posebno naznačene. Za dalje informacije o kobicistatu, pogledajte njegov *Sažetak karakteristika leka*.

Interakcije između darunavira/ritonavir i, lekova iz grupe antiretrovirusnih i ne-antiretrovirusnih lekova navedene su u tabeli koja sledi (označeno sa „ND” kada interakcija nije utvrđena). Smer strelice prikazuje da li se vrednost datog farmakokinetičkog parametra (bazirano na srednjoj geometrijskoj vrednosti uz interval pouzdanosti od 90%) nalazi unutar (↔), ispod (↓) ili iznad (↑) raspona od 80-125%.

U sledećoj tabeli, specifični farmakokinetički pojačivač naveden je kada se preporuke razlikuju, dok je termin „pojačana Prezista“ korišćen kada su preporuke iste za oba pojačivača.

INTERAKCIJE I PREPORUKE DOZIRANJA PRI ISTOVREMENOJ PRIMENI SA DRUGIM LEKOVIMA		
Lekovi prema terapijskoj grupi	Interakcija Promena geometrijske srednje vrednosti (%)	Preporuke doziranja prilikom konkomitantne upotrebe
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI KOJI DELUJU NA HIV		
<i>Inhibitori prenosa lanca (engl. strand transfer) integraze</i>		
Dolutegravir	dolutegravir PIK ↓ 32% dolutegravir C _{24h} 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Primenom poređenja ukrštenih studija sa ranijim farmakokinetičkim podacima	Pojačana Prezista i dolutegravir mogu se koristiti bez prilagođavanja doze.
Elvitegravir	elvitegravir PIK ↔ elvitegravir C _{min} ↔ elvitegravir C _{max} ↔ darunavir PIK ↔ darunavir C _{min} 17%	Kada se lek Prezista primenjuje, sa niskom dozom ritonavira (600/100 mg dva puta dnevno) u kombinaciji sa

	darunavir $C_{\max} \leftrightarrow$	elvitegravirom, doza elvitegravira treba da bude 150 mg jednom dnevno. Istovremena primena leka Prezista i kobicistata, ne treba da se primenjuje u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima koji zahtevaju pojačavanje, jer nije ustanovljena takva preporuka doziranja. Farmakokinetika i preporuke doziranja za darunavir primenjen u drugim dozama ili u kombinaciji sa elvitegravir/kobicistat nisu ustanovljeni. Ne preporučuje se primena leka Prezista sa niskom dozom ritonavira, u dozama različitim od 600/100 mg dva puta dnevno, i istovremeno sa elvitegravirom. Istovremena primena leka Prezista sa niskom dozom ritonavira i elvitegravirom u prisustvu kobicistata se ne preporučuje.
Raltegravir	Neka klinička ispitivanja ukazuju da raltegravir može prouzrokovati umereno smanjenje koncentracije darunavira u plazmi.	Prema trenutnim podacima, efekat raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi, nije klinički relevantan. Pojačana Prezista može se primenjivati sa raltegravirom bez prilagođavanja doza.
<i>Nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Didanozin 400 mg jednom dnevno	didanozin PIK ↓ 9% didanozin $C_{\min}$ ND didanozin $C_{\max}$ ↓ 16% darunavir PIK ↔ darunavir $C_{\min}$ ↔ darunavir $C_{\max}$ ↔	Pojačana Prezista i didanozin mogu se primenjivati bez prilagođavanja doze. Didanozin se primenjuje na prazan želudac, tako da lek treba uzimati 1 sat pre ili 2 sata nakon uzimanja pojačane Preziste uzete sa hranom.
Tenofovir dizoproksil fumarat	tenofovir PIK ↑ 22% tenofovir $C_{\min}$ ↑ 37%	Praćenje bubrežne funkcije može biti indikovano u

300 mg jednom dnevno	tenofovir $C_{\max}$ ↑ 24% # darunavir PIK ↑ 21% # darunavir $C_{\min}$ ↑ 24% # darunavir $C_{\max}$ ↑ 16% (↑ tenofovir zbog efekta na MDR-1 transport u bubrežnim tubulama)	slučaju kada se pojačana Prezista promjenjuje u kombinaciji sa tenofovirom, posebno kod pacijenata sa dijagnostikovanom sistemskom ili bubrežnom bolešću, ili kod pacijenata koji uzimaju nefrotoksične lekove. Lek Prezista primenjen zajedno sa kobicistatom, snižava klirens kreatinina. Pogledati odeljak 4.4, ukoliko se za prilagođavanje doze tenofovira koristi klirens kreatinina.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nije ispitivano. Na osnovu različitog puta eliminacije drugih lekova iz grupe NRTI, npr. zidovudina, emtricitabina, stavudina, lamivudina, koji se primarno eliminišu putem bubrega, kao i abakavira čiji metabolizam nije posredovan enzimima CYP450, ne očekuju se interakcije ovih lekova i pojačane Preziste.	Pojačana Prezista može biti primenjena sa ovim lekovima iz grupe NRTI bez prilagođavanja doze. Prezista istovremeno primenjena zajedno sa kobicistatom snižava klirens kreatinina. Pogledati odeljak 4.4 ukoliko se za prilagođavanje doze emtricitabina ili lamivudine koristi klirens kreatinina.
Ne-nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg jednom dnevno	efavirenz PIK ↑ 21% efavirenz $C_{\min}$ ↑ 17% efavirenz $C_{\max}$ ↑ 15% # darunavir PIK ↓ 13% # darunavir $C_{\min}$ ↓ 31% # darunavir $C_{\max}$ ↓ 15% (↑ efavirenz zbog CYP3A inhibicije) (↓ darunavir zbog CYP3A indukcije)	Kod pacijenata kod kojih se lek Prezista sa niskom dozom ritonavira primenjuje u kombinaciji sa efavirenzom, može biti indikovano kliničko praćenje toksičnosti na centralni nervni sistem povezano sa porastom izloženosti efavirenu. Efavirenz u kombinaciji sa Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno, može dovesti do suboptimalne $C_{\min}$ darunavira. Ukoliko se efavirenz koristi u kombinaciji sa Prezista/ritonavir, potrebno je koristiti režim doziranja za Prezista/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno. Videti <i>Sažetak karakteristika leka</i> za

		Prezista 600 mg (videti odeljak 4.4). Ne preporučuje se istovremena primena efavirenza sa lekom Prezista datim zajedno sa kobicistatom (videti odeljak 4.4).
Etravirin 100 mg dva puta dnevno	etravirin PIK ↓ 37% etravirin C_{min} ↓ 49% etravirin C_{max} ↓ 32% darunavir PIK ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Lek Prezista primenjen istovremeno sa niskom dozom ritonavira i etravirinom u dozi od 200 mg dva puta dnevno, može se koristiti bez prilagođavanja doze. Ne preporučuje se istovremena primena etravirina sa lekom Prezista datim zajedno sa kobicistatom (videti odeljak 4.4).
Nevirapin 200 mg dva puta dnevno	nevirapin PIK ↑ 27% nevirapin C_{min} ↑ 47% nevirapin C_{max} ↑ 18% # darunavir: koncentracije su bile konzistentne sa ranijim podacima (↑ nevirapina zbog CYP3A inhibicije)	Lek Prezista primenjen istovremeno sa niskom dozom ritonavira i nevirapinom može se koristiti bez prilagođavanja doze. Ne preporučuje se istovremena primena nevirapina sa lekom Prezista datim zajedno sa kobicistatom (videti odeljak 4.4).
Rilpivirin 150 mg jednom dnevno	rilpivirin PIK ↑ 130% rilpivirin C_{min} ↑ 178% rilpivirin C_{max} ↑ 79% darunavir PIK ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	Pojačana Prezista može se primenjivati u kombinaciji sa rilpivirinom bez prilagođavanja doze.
<i>Inhibitori HIV proteaze (PI) bez istovremene primene niske doze ritonavira†</i>		
Atazanavir 300 mg jednom dnevno	atazanavir PIK ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% # darunavir PIK ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: poređenje između primene atazanavir/ritonavir 300/100 mg jednom dnevno i primene atazanavira 300 mg jednom dnevno u kombinaciji sa darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta dnevno. Darunavir: poređenje između primene	Lek Prezista primenjen istovremeno sa niskom dozom ritonavira i sa atazanavirom, može se koristiti bez prilagođavanja doze. Lek Prezista primenjen istovremeno sa kobicistatom, ne treba koristiti u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekom koji zahteva

	darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta dnevno sa primenom darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa atazanavirom 300 mg jednom dnevno.	farmakokinetičko pojačanje u smislu istovremene primene sa inhibitorom CYP3A4 (videti odeljak 4.5).
Indinavir 800 mg dva puta na dan	indinavir PIK ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ # darunavir PIK ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: poređenje primene indinavir/ritonavir 800/100 mg dva puta dnevno u odnosu na primenu kombinacije indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dva puta dnevno. Darunavir: poređenje primene darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta dnevno u odnosu na primenu darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji sa indinavirom 800 mg dva puta dnevno.	Pri primeni indinavira u kombinaciji sa lekom Prezista datog zajedno sa niskom dozom ritonavira, može biti neophodno smanjenje doze indinavira sa 800 mg dva puta dnevno na 600 mg dva puta dnevno u slučaju slabe podnošljivosti. Lek Prezista primenjen zajedno sa kobicistatom, ne treba koristiti u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekom koji zahteva farmakokinetičko pojačanje u smislu istovremene primene sa inhibitorom CYP3A4 (videti odeljak 4.5).
Sakvinavir 1000 mg dva puta na dan	# darunavir PIK ↓ 26% # darunavir C_{min} ↓ 42% # darunavir C_{max} ↓ 17% sakvinavir PIK ↓ 6% sakvinavir C_{min} ↓ 18% sakvinavir C_{max} ↓ 6% Sakvinavir: poređenje primene sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg dva puta dnevno u odnosu na primenu kombinacije sakinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dva puta dnevno. Darunavir: poređenje primene darunavir/ritonavir 400/100 mg dva puta dnevno u odnosu na primenu darunavir/ritonavir 400/100 mg u kombinaciji sa sakvinavirom 1000 mg dva puta dnevno.	Ne preporučuje se primena leka Prezista (datog zajedno sa niskom dozom ritonavira) istovremena sa sakvinavirom. Lek Prezista primenjen zajedno sa kobicistatom ne treba koristiti u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekom koji zahteva farmakokinetičko pojačanje u smislu istovremene primene sa inhibitorom CYP3A4 (videti odeljak 4.5).
<i>Inhibitori HIV proteaze (PI) – sa dodatkom niske doze ritonavira†</i>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta na dan	lopinavir PIK ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir PIK ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir PIK ↔	Usled smanjene izloženosti darunaviru (vrednosti PIK) za 40%, nisu ustanovljene odgovarajuće doze ove kombinacije. Stoga je kontraindikovana istovremena primena pojačane Preziste sa kombinacijom lopinavir/ritonavir (videti
Lopinavir/ritonavir 533/133,3mg dva puta na dan	lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir PIK ↓ 41%	

	darunavir $C_{\min}$ ↓ 55% darunavir $C_{\max}$ ↓ 21% ‡ na osnovu ne dozne normalizacije vrednosti	odeljak 4.3)
ANTAGONISTI HEMOKINSKIH RECEPTORA CCR5		
Maravirok 150 mg dva puta dnevno	maravirok PIK ↑ 305% maravirok $C_{\min}$ ND maravirok $C_{\max}$ ↑ 129% Koncentracije darunavira i ritonavira bile su konzistentne sa ranijim podacima.	Doza maraviroka treba da bude 150 mg dva puta dnevno, kada se primenjuje istovremeno sa pojačanim lekom Prezista.
ANESTETICI		
Alfentanil	Nije ispitivano. Metabolizam alfentanila odvija se preko CYP3A, i stoga može biti inhibiran pojačanom Prezistom.	Istovremena primena sa pojačanom Prezistom može zahtevati niže doze alfentanila i potrebno je praćenje rizika od produžene ili odložene respiratorne depresije.
LEKOVI ZA LEČENJE ANGINE PEKTORIS/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Meksiletin Propafenon Amjodaron Bepiril Dronedaron Lidokain (sistemski) Hinidin Ranolazin	Nije ispitivano. Očekuje se da pojačana Prezista povećava koncentraciju ovih antiaritmika u plazmi (CYP3A inhibicija)	Treba biti oprezan a praćenje terapijskih koncentracija, ako je dostupno, se preporučuje za ove antiaritmike kada se primenjuju istovremeno sa pojačanom Prezistom. Kontraindikovana je istovremena primena pojačane Preziste sa amjodaronom, bepridilom, dronedaronom, sistemskim lidokainom, hinidinom ili ranolazinom (videti odeljak 4.3).
Digoksin 0,4 mg jedna doza	digoksin PIK ↑ 61% digoksin $C_{\min}$ ND digoksin $C_{\max}$ ↑ 29% (↑ digoksin, usled verovatne inhibicije P-gp)	S obzirom na to da digoksin ima malu terapijsku širinu, preporučuje se primena najmanje moguće inicijalne doze digoksina kod pacijenata koji su na terapiji pojačanom Prezistom. Dozu digoksina treba pažljivo titrirati do postizanja željenog kliničkog efekta, uz procenu ukupnog kliničkog stanja pacijenta.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin 500 mg dva puta na dan	klaritromicin PIK ↑ 57% klaritromicin $C_{\min}$ ↑ 174% klaritromicin $C_{\max}$ ↑ 26% # darunavir PIK ↓ 13% # darunavir $C_{\min}$ ↑ 1%	Potreban je oprez pri primeni klaritromicina u kombinaciji sa pojačanom Prezistom.

	# darunavir $C_{\max}$ ↓ 17% Koncentracije 14-OH-klaritromicina nisu bile merljive, pri istovremenoj primeni sa kombinacijom Prezista/ritonavir. (↑ klaritromicin, usled CYP3A inhibicije i moguće P-gp inhibicije)	Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, za preporučenu dozu treba pogledati <i>Sažetak karakteristika leka</i> za klaritromicin.
ANTIKOAGULANSI		
Apiksaban Dabigatran eteksilat Rivaroksaban	Nije ispitivano. Istovremena primena pojačane Preziste sa ovim antikoagulansima, može povećati koncentraciju antikoagulanasa (CYP3A i/ili P-gp inhibicija)	Ne preporučuje se istovremena upotreba pojačane Preziste i ovih antikoagulanasa.
Varfarin	Nije ispitivano. Istovremena primena sa pojačanim lekom Prezista može uticati na koncentracije varfarina	Preporučuje se praćenje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR), kada se varfarin kombinuje sa pojačanom Prezistom.
ANTIKONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitivano. Očekuje se da fenobarbital i fenitoin snižavaju koncentracije darunavira i njegovog farmakokinetičkog pojačivača u plazmi (indukcija CYP450 enzima)	Ne treba primenjivati Prezistu pojačanu niskom dozom ritonavira u kombinaciji sa ovim lekovima. Kontraindikovana je istovremena primena ovih lekova sa kombinacijom Prezista/kobicistat (videti odeljak 4.3).
Karbamazepin 200 mg dva puta dnevno	karbamazepin PIK ↑ 45% karbamazepin $C_{\min}$ ↑ 54% karbamazepin $C_{\max}$ ↑ 43% darunavir PIK ↔ darunavir $C_{\min}$ ↓ 15% darunavir $C_{\max}$ ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze za Prezista/ritonavir. Ako postoji potreba da se kombinuje karbamazepin i Prezista/ritonavir, pacijente treba pratiti zbog moguće pojave neželjenih dejstava povezanih sa karbamazepinom. Koncentracije karbamazepina treba pratiti, a njegovu dozu titrirati do adekvatnog terapijskog odgovora. Na osnovu dosadašnjih saznanja, kada se karbamazepin istovremeno primenjuje sa Prezista/ritonavir, može biti potrebno smanjenje doze karbamazepina za 25-50%. Kontraindikovana je istovremena upotreba karbamazepina sa

		kombinacijom Prezista/kobicistat (videti odeljak 4.3).
ANTIDEPRESIVI		
Paroksetin 20 mg jednom dnevno Sertralin 50 mg jednom dnevno Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	paroksetin PIK ↓ 39% paroksetin C_{min} ↓ 37% paroksetin C_{max} ↓ 36% # darunavir PIK ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔ sertralin PIK ↓ 49% sertralin C_{min} ↓ 49% sertralin C_{max} ↓ 44% # darunavir PIK ↔ # darunavir C_{min} ↓ 6% # darunavir C_{max} ↔ Nasuprot ovim podacima za kombinaciju Prezista/ritonavir, kombinacija Prezista/kobicistat može povećati koncentracije ovih antidepresiva u plazmi (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija). Istovremena upotreba ovih antidepresiva sa pojačanom Prezistom, može povećati koncentracije ovih antidepresiva u plazmi. (CYP2 D6 i/ili/ CYP3A inhibicija).	Ukoliko se ovi antidepresivi primenjuju istovremeno sa pojačanom Prezistom preporučuje se titracija doze antidepresiva zasnovana na kliničkoj proceni terapijskog odgovora. Dodatno, kod pacijenata na stabilnoj dozi ovih antidepresiva koji počinju terapiju lekom Prezista zajedno sa niskom dozom ritonavira treba pratiti terapijski odgovor na antidepresive. Preporučuje se kliničko praćenje, kada se pojačana Prezista primenjuje istovremeno sa ovim antidepresivima, a može biti potrebno i prilagođavanje doze ovih antidepresiva.
ANTIDIJABETICI		
Metformin	Nije ispitivano. Na osnovu teorijskih razmatranja može se očekivati da Prezista primenjena zajedno sa kobicistatom poveća koncentraciju metformina u plazmi (MATE1 inhibicija).	Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata i prilagođavanje doze metformina kod pacijenata koji primaju lek Prezista zajedno sa kobicistatom (ne odnosi se na primenu leka Prezista zajedno sa ritonavirum).
ANTIMIKOTICI		
Vorikonazol	Nije ispitivano. Ritonavir može smanjiti koncentracije vorikonazola u plazmi. (Indukcijom enzima CYP450 enzima). Koncentracija vorikonazola može se povećati ili smanjiti ukoliko se istovremeno primenjuje sa lekom Prezista u kombinaciji sa kobicistatom (inhibicija CYP450 enzima)	Vorikonazol ne treba kombinovati sa pojačaoim Prezistom, osim ukoliko procena odnosa koristi od primene ovog leka i potencijalnih rizika ne opravdava njegovu upotrebu.
Ketokonazol 200 mg dva puta na dan	ketokonazol PIK ↑ 212% ketokonazol C_{min} ↑ 868% ketokonazol C_{max} ↑ 111% # darunavir PIK ↑ 42%	Preporučuje se oprez i kliničko praćenje pacijenta kada se ketokonazol kombinuje sa pojačanom

	# darunavir C_{min} ↑ 73% # darunavir C_{max} ↑ 21% (CYP3A inhibicija)	Prezistom. Kada se ovi lekovi zajedno primenjuju, dnevna doza ketokonazola ne treba da pređe 200 mg.
Flukonazol Posakonazol	Nije ispitivano. Pojačana Prezista može povećati koncentracije antimikotika u plazmi (inhibicija P-gp), a posakonazol ili flukonazol mogu povećati koncentraciju darunavira. (CYP3A inhibicija)	Zahteva se oprez i preporučuje kliničko praćenje pacijenata.
Itrakonazol	Nije ispitivano. Istovremena upotreba sistemski datog itrakonazola i pojačane Preziste može povećati koncentraciju darunavira i itrakonazola u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Potreban je oprez i savetuje se kliničko praćenje pacijenata kada se itrakonazol kombinuje sa pojačanom Prezistom. Kada je njihova zajednička primena potrebna, dnevna doza itrakonazola ne treba da pređe 200 mg.
Klotrimazol	Nije ispitivano. Istovremena upotreba sistemski primenjenog klotrimazola i pojačanog leka Prezista može povećati koncentraciju darunavira i/ili klotrimazola u plazmi. darunavir PIK_{24h} ↑ 33% (na osnovu populacionog farmakokinetičkog modela)	Preporučuje se oprez i kliničko praćenje pacijenta kada je potrebna istovremena primena klotrimazola i pojačane Preziste.
LEKOVI ZA LEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Nije ispitivano. Istovremena upotreba kolhicina i pojačane Preziste može da poveća izloženost kolhicinu. (CYP3A i/ili P-glikoprotein inhibicija)	Preporučuje se smanjenje doze ili prekid primene kolhicina, kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre i bubrega, ukoliko je terapija pojačanom Prezistom neophodna. Kontraindikovana je primena kolhicina sa pojačanom Prezistom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (videti odeljak 4.3).
ANTIMALARICI		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doza u 0, 8, 24, 36, 48 i 60-om satu	artemeter PIK ↓ 16% artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18% dihidroartemisinin PIK ↓ 18% dihidroartemisinin C_{min} ↔ dihidroartemisinin C_{max} ↓ 18% lumefantrin PIK ↑ 175% lumefantrin C_{min} ↑ 126% lumefantrin C_{max} ↑ 65% darunavir PIK ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔	Istovremena primena pojačane Preziste i kombinacije artemeter/ lumefantrin može se koristiti bez prilagođavanja doze; ipak, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, ovakvu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom.
ANTITUBERKULOTICI		

Rifampicin Rifapentin	Nije ispitivano. Rifapentin i rifampicin su snažni induktori CYP3A enzima i pokazano je da izazivaju velike padove koncentracija drugih inhibitora proteaze koje mogu dovesti do ponovne replikacije virusa i razvoja rezistencije (indukcija CYP450enzima). Pokušajem da se ovo smanjenje koncentracije prevaziđe povećanom dozom inhibitora proteaze (datih zajedno sa niskom dozom ritonavira), primećena je visoka incidencija hepatičnih neželjenih reakcija na rifampicin.	Ne preporučuje se kombinovana primena rifapentina i pojačane Preziste. Kontraindikovana je kombinovana primena rifampicina i pojačane Preziste (videti odeljak 4.3).
Rifabutin 150 mg jednom svakog drugog dana	rifabutin PIK** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ ND rifabutin C_{max}** ↔ darunavir PIK ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** zbir aktivnih udela rifabutina (rifabutin + 25-<i>O</i>-desacetil- metabolit) Ispitivanje interakcija pokazalo je da je dnevna sistemska izloženost rifabutinu bila komparabilna, između grupe koja je dobijala rifabutin, kao monoterapiju, u dozi od 300 mg jednom dnevno i grupe koja je dobijala rifabutin u dozi od 150 mg svakog drugog dana u kombinaciji sa Prezista/ritonavir (600/100 mg dva puta dnevno), sa povećanjem dnevne koncentracije aktivnog metabolita 25-<i>O</i>-desacetilrifabutina oko 10 puta. Takođe, vrednost PIK-a zbira aktivnog leka rifabutin (rifabutin + 25-<i>O</i>-desacetil metabolit) bila je povećana 1,6-puta, dok je C_{max} ostao komparabilan. Nedostaju podaci o poređenju sa referentnom dozom od 150 mg jednom dnevno. (Rifabutin je induktor i supstrat enzima CYP3A enzima). Povećanje sistemske izloženosti darunavira primećeno je kada je lek Prezista data sa 100 mg ritonavira primenjena zajedno sa rifabutinom (150 mg jednom svaki drugi dan).	Potrebno je dozu rifabutina smanjiti za 75% od uobičajene doze koja iznosi 300 mg/dan (što je 150 mg svakog drugog dana) i pojačati praćenje neželjenih dejstava rifabutina, kod pacijenata koji dobijaju lek Prezista u kombinaciji sa ritonavrirom. U slučaju neželjenih reakcija potrebno je razmotriti dalje povećanje intervala doziranja za rifabutin i/ili pratiti nivoe rifabutina u plazmi. Potrebno je razmotriti i zvanične preporuke/uputstva za lečenje tuberkuloze kod pacijenata inficiranih HIV-om. Na osnovu pokazanog bezbednosnog profila kombinacije Prezista/ritonavir, povećana izloženost darunaviru u prisustvu rifabutina ne zahteva prilagođavanje doze kombinacije Prezista/ritonavir. Na osnovu farmakokinetičkog modelovanja, ovo smanjenje doze od 75% primenjuje se i na pacijente koji primaju rifabutin u drugim dozama, a ne dozu od 300 mg/dan. Ne preporučuje se

		istovremena primena leka Prezista, u kombinaciji sa kobicistatom i rifabutinom.
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus	Nije ispitivano. Očekuje se da pojačana Prezista povećava koncentracije navedenih antineoplastika (CYP3A inhibicija).	Koncentracije ovih lekova mogu biti povećane kada se primenjuju istovremeno sa pojačanom Prezistom dovodeći do povećanja mogućnosti za pojavu neželjenih reakcija, povezanih sa ovim antineoplasticima. Neophodan je oprez kada se kombinuje jedan od navedenih antineoplastika sa pojačanom Prezistom. Ne preporučuje se istovremena primena everolimusa i pojačane Preziste.
ANTIAGREGACIONI LEKOVI		
Tikagrelor	Nije ispitivano. Istovremena primena sa pojačanim lekom Prezista može dovesti do značajnog porasta izloženosti tikagreloru.	Kontraindikovana je istovremena primena pojačane Preziste sa tikagrelorom. Preporučuje se upotreba drugih antiagregacionih lekova (npr. prasugrela) na koje ne utiče CYP3A inhibicija ili indukcija .
ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI		
Kvetiapin	Nije ispitivano. Očekuje se da pojačana Prezista poveća koncentraciju ovog antipsihotika u plazmi. (CYP3D6 inhibicija)	Kontraindikovana je istovremena primena pojačane Preziste sa kvetiapienom jer može doći do pojačane toksičnosti kvetiapina. Povišene koncentracije kvetiapina mogu dovesti do kome.
Perfenazin Risperidon Tioridazin Pimozid Sertindol	Nije ispitivano. Očekuje se da pojačana Prezista poveća koncentracije navedenih antipsihotika u plazmi (CYP2D6 inhibicija i/ili P-gp).	Može biti potrebno smanjenje doze za navedene lekove kada se primenjuju istovremeno sa pojačanom Prezistom. Kontraindikovana je istovremena primena leka Prezista i niske doze ritonavira sa pimozidom ili sertindolom.
β-BLOKATORI		
Karvedilol	Nije ispitivano. Očekuje se da pojačana	Preporučuje se kliničko

Metoprolol Timolol	Prezista povećava koncentracije navedenih β -blokatora u plazmi (CYP2D6 inhibicija)	praćenje pacijenata kada se pojačana Prezista primenjuje istovremeno sa β -blokatorima. Treba razmotriti primenu niže doze β -blokatora.
BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Nije ispitivano. Može se očekivati da će pojačana Prezista povećati koncentraciju blokatora kalcijumovih kanala u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Preporučuje se kliničko praćenje terapijskih i neželjenih dejstava kada se ovi lekovi upotrebljavaju istovremeno sa pojačanom Prezistom.
KORTIKOSTEROIDI		
Flutikazon Budesonid	U kliničkom ispitivanju u kom su ritonavir kapsule od 100 mg primenjivane dva puta dnevno zajedno sa 50 mikrograma flutikazon propionata datog intranazalno (4 puta dnevno) tokom 7 dana, kod zdravih ispitanika, koncentracije flutikazon propionata u plazmi značajno su porasle, dok se intrinzički nivo kortizola smanjio za oko 86% (90% CI 82-89%). Veći efekti mogu se očekivati kada se flutikazon inhalira. Sistemski efekti kortikosteroida, uključujući i Kušingov sindrom i adrenalnu supresiju, prijavljeni su kod pacijenata koji su dobijali ritonavir i flutikazon inhalacijom ili intranazalnim putem; ovo se takođe može desiti i kada se primenjuju drugi kortikosteroidi koji se metabolišu preko P4503A puta, npr. budesonid. Uticaj visoke sistemske koncentracije flutikazona na nivo ritonavira u plazmi nije poznat.	Ne preporučuje se istovremeno upotreba pojačane Preziste i navedenih glukokortikoida, osim ukoliko potencijalna korist od ove terapije nije veća od mogućih rizika od sistemskih efekata kortikosteroida. Treba razmotriti smanjenje doze glukokortikoida uz pažljivo praćenje lokalnih i sistemskih efekata ili primeniti drugi glukokortikoid koji se ne metaboliše preko enzima CYP3A (npr., beklometazon). Takođe, u slučaju ukidanja glukokortikoida, dozu treba smanjivati postupno tokom dužeg vremenskog perioda.
Deksametazon (sistemski)	Nije ispitivano. Deksametazon može smanjiti koncentraciju darunavira u plazmi. (CYP3A indukcija)	Deksametazon za sistemsku primenu treba oprezno koristiti u kombinaciji sa pojačanom Prezistom.
Prednizon	Nije ispitivano. Pojačan lek Prezista može povećati koncentraciju prednizona u plazmi (CYP3A inhibicija)	Istovremena primena pojačane Preziste i prednizona može povećati rizik od razvoja sistemskih kortikosteroidnih efekata, uključujući i Kušingov sindrom i adrenalnu supresiju. Preporučuje se kliničko praćenje kada se pojačana Prezista primenjuje istovremeno sa kortikosteroidima.

ANTAGONISTI RECEPTORA ZA ENDOTELIN		
Bosentan	Nije ispitivano. Istovremena upotreba bosentana i pojačane Preziste može da poveća koncentraciju bosentana u plazmi. Očekuje se da bosentan smanji koncentraciju darunavira i/ili njegovog pojačivača u plazmi (CYP3A indukcija)	Treba pratiti podnošljivost bosentana kod pacijenata, kada se primenjuje istovremeno sa lekom Prezista i niskom dozom ritonavira. Ne preporučuje se istovremena primena leka Prezista, kobicistata i bosentana.
ANTIVIRUSNI LEKOVI KOJI DIREKTNO DELUJU NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
<i>Inhibitori proteaze NS3-4A</i>		
Telaprevir 750 mg na svakih 8 sati	telaprevir PIK ↓ 35% telaprevir C_{min} ↓ 32% telaprevir C_{max} ↓ 36% darunavir PIK ↓ 40% darunavir C_{min} ↓ 42% darunavir C_{max} ↓ 40%	Ne preporučuje se istovremena primena pojačane Preziste i telaprevira.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno	boceprevir PIK ↓ 32% boceprevir C_{min} ↓ 35% boceprevir C_{max} ↓ 25% darunavir PIK ↓ 44% darunavir C_{min} ↓ 59% darunavir C_{max} ↓ 36%	Ne preporučuje se istovremena primena pojačane Preziste i boceprevira.
Simeprevir	simeprevir PIK ↑ 159% simeprevir C_{min} ↑ 358% simeprevir C_{max} ↑ 79% darunavir PIK ↑ 18% darunavir C_{min} ↑ 31% darunavir C_{max} ↔ U ovom ispitivanju interakcija, doza simeprevira bila je 50 mg kada se primenjivao istovremeno sa kombinacijom darunavir/ritonavir, u poređenju sa dozom od 150 mg simeprevira kada se primenjivao u vidu monoterapije.	Ne preporučuje se istovremena primena pojačane Preziste sa simeprevira.
BILJNI PROIZVODI		
Kantarion (<i>Hipericum perforatum</i>)	Nije ispitivano. Očekuje se da će kantarion smanjiti koncentracije darunavira i njegovih farmakokinetičkih pojačivača u plazmi. (CYP450 indukcija)	Pojačana Prezista data sa niskom dozom ritonavira ne sme biti istovremeno primenjena sa proizvodima koji sadrže kantarion (<i>Hipericum perforatum</i>) (videti odeljak 4.3). Ako pacijent već upotrebljava kantarion, treba da prekine sa njegovom primenom i ako je moguće treba proveriti nivo virusa (viremiju). Izloženost darunaviru (i takođe izloženost ritonaviru) mogu

		porasti nakon prestanka uzimanja preparata sa kantarionom. Efekat indukcije može potrajati barem 2 nedelje posle prestanka uzimanja preparata sa kantarionom.
INHIBITORI HMG CO-A REDUKTAZE		
Lovastatin Simvastatin	Nije ispitivano. Očekuje se da će koncentracije u plazmi lovastatina i simvastatina biti značajno veće kada se primenjuju istovremeno sa pojačanom Prezistom. (CYP3A inhibicija)	Povećane koncentracije lovastatina ili simvastatina u plazmi mogu prouzrokovati miopatiju, uključujući i rabdomiolizu. Stoga je kontraindikovana konkomitantna upotreba pojačane Preziste sa lovastatinom i simvastatinom (videti odeljak 4.3).
Atorvastatin 10 mg jednom dnevno	atorvastatin PIK ↑ 3-4 puta atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 puta atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 puta # darunavir	Kada je potrebno primeniti atorvastatin i pojačanu Prezistu, preporučuje se početna doza atorvastatina od 10 mg jednom dnevno. Postepeno se ova doza može povećavati prema kliničkom odgovoru.
Pravastatin 40 mg pojedinačna doza	pravastatin PIK ↑ 81% [†] pravastatin C_{min} ND pravastatin C_{max} ↑ 63% [†] povećanje do 5 puta je zabeleženo u ograničenoj podgrupi ispitanika	Kada je potrebno primeniti pravastatin i pojačanu Prezistu istovremeno, preporučuje se da se počne sa najmanjom mogućom dozom pravastatina i da se ova doza titrira do željenog kliničkog efekta uz istovremeno praćenje bezbednosti.
Rosuvastatin 10 mg jednom dnevno	rosuvastatin PIK ↑ 48% rosuvastatin C_{max} ↑ 144% na osnovu objavljenih podataka	Kada je potrebno primeniti rosuvastatin i pojačanu Prezistu istovremeno, preporučuje se da se počne sa najnižom mogućom dozom rosuvastatina, i da se ova doza titrira do željenog kliničkog efekta, uz istovremeno praćenje bezbednosti.
ANTAGONISTI H₂ RECEPTORA		
Ranitidin 150 mg dva puta dnevno	# darunavir PIK ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔	Pojačana Prezista može biti primenjena zajedno sa antagonistima H ₂ -receptora bez prilagođavanja doze.

IMUNOSUPRESIVNI LEKOVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Nije ispitivano. Izloženost navedenim imunosupresivima biće povećana kada se primenjuju zajedno sa lekom Prezista i niskom dozom ritonavira (CYP3A inhibicija).	Potrebno je terapijsko praćenje imunosupresiva kada se primenjuju istovremeno sa kombinacijom Prezista/ritonavir. Ne preporučuje se istovremena upotreba everolimusa i pojačane Preziste.
BETA AGONISTI ZA INHALACIONU PRIMENU		
salmeterol	Nije ispitivano. Istovremena primena salmeterola i pojačane Preziste može da poveća koncentracije salmeterola u plazmi.	Ne preporučuje se istovremena upotreba salmeterola i pojačane Preziste. Ovakva kombinacija može da poveća rizik od kardiovaskularnih neželjenih reakcija na salmeterol, uključujući produženje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
NARKOTIČKI ANALGETICI / LEČENJE ZAVISNOSTI OD OPIOIDA		
Metadon pojedinačna doza u rasponu od 55 mg do 150 mg jednom dnevno	R(-) metadon PIK ↓ 16% R(-) metadon C_{min} ↓ 15% R(-) metadon C_{max} ↓ 24% Nasuprot tome, kombinacija Prezista/kobicistat može povećati koncentraciju metadona u plazma (videti <i>Sažetak karakteristika leka</i> za kobicistat).	Nije potrebno prilagođavanje doze metadona kada se započinje istovremena primena sa pojačanom Prezistom. Međutim, prilagođavanje doze metadona može biti neophodno kada se istovremena primena sprovodi duži vremenski period. Stoga, preporučuje se kliničko praćenje, jer kod nekih pacijenata može biti potrebno da se prilagodi terapija održavanja.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg jednom dnevno	buprenorfin PIK ↓ 11% buprenorfin C_{min} ↔ buprenorfin C_{max} ↓ 8% norbuprenorfin PIK ↑ 46% norbuprenorfin C_{min} ↑ 71% norbuprenorfin C_{max} ↑ 36% nalokson PIK ↔ nalokson C_{min} ND nalokson C_{max} ↔	Nije utvrđen klinički značaj povećanja farmakokinetičkih parametara norbuprenorfina. Prilagođavanje doze buprenorfina, kada se daje zajedno sa pojačanom Prezistom, ne mora biti neophodno, ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje pacijenata

		na znakove toksičnosti opioida.
KONTRACEPTIVI KOJI SADRŽE ESTROGEN		
Etinilestradiol Noretindron 35 mikrograma/1 mg jednom dnevno	etinilestradiol PIK ↓ 44% etinilestradiol C _{min} ↓ 62% etinilestradiol C _{max} ↓ 32% noretindron PIK ↓ 14% noretindron C _{min} ↓ 30% noretindron C _{max} ↔	Preporučuju se alternativne ili dodatne kontraceptivne mere kada se kontraceptivi koji sadrže estrogen daju zajedno sa pojačanom Prezistom. Pacijentkinje koje koriste estrogene kao hormonsku supstitucionu terapiju treba klinički pratiti na znakove nedostatka estrogena.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE, TIP 5 (PDE-5)		
Lečenje erektilne disfunkcije Avanafile Sildenafil Vardenafil Tadalafil	U ispitivanju interakcije [#] , utvrđeno je da je sistemska koncentracija sildenafilila bila komparabilna kada je primenjen u jednoj dozi od 100 mg i kada je primenjen u jednoj dozi od 25 mg zajedno sa kombinacijom Prezista/ritonavir.	Kombinacija avanafile i pojačane Preziste je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Moraju se oprezno primenjivati i drugi PDE-5 inhibitori za lečenje erektilne disfunkcije sa pojačanom Prezistom. Ako je indikovana istovremena primena pojačane Preziste i sildenafilila, vardenafila ili tadalafila, preporučuje se upotreba sildenafilila u jednoj dozi koja ne prelazi 25 mg u 48 sati, vardenafila u jednoj dozi koja ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili tadalafila u jednoj dozi koja ne prelazi 10 mg u 72 sata.
Lečenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Nije ispitivano. Istovremena upotreba sildenafilila ili tadalafila i pojačane Preziste može da poveća koncentracije sildenafilila ili tadalafila u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Još nije utvrđena bezbedna i efikasna doza sildenafilila za terapiju plućne arterijske hipertenzije primenjenog sa pojačanom Prezistom. Postoji povećani potencijal za pojavu neželjenih događaja povezanih sa sildenafililom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produženu erekciju i sinkopu). Prema tome, kontraindikovano je istovremeno davanje pojačane Preziste i sildenafilila za terapiju plućne arterijske hipertenzije (videti odeljak

Prilikom donošenja odluke o primeni antiretrovirusnih lekova za lečenje HIV infekcija kod trudnica, a posledično i smanjenje rizika od vertikalne transmisije HIV-a na novorođenče, po pravilu se uzimaju u obzir podaci dobijeni iz ispitivanja na životinjama i kliničko iskustvo o primeni terapije kod trudnica.

Ne postoje adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja o ishodu trudnoće prilikom upotrebe darunavira kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna štetna dejstva vezana za trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Lek Prezista u kombinaciji sa niskom dozom ritonavira, se sme primenjivati tokom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Dojenje

Nije poznato da li se darunavir izlučuje u majčinom mleku. Ispitivanja na pacovima ukazuju na to da se darunavir izlučuje u mleko i da u visokim koncentracijama (1000 mg/kg/dan) može da bude toksičan. Zbog potencijalnog prenošenja HIV virusa sa majke na novorođenče kao i potencijalnih neželjenih dejstava koji se mogu javiti kod novorođenčadi čije majke uzimaju lek Prezista, majke treba savetovati da ni pod kojim uslovima ne doje tokom primene leka Prezista.

Plodnost

Ne postoje podaci o uticaju darunavira na plodnost kod ljudi. Nije primećen nikakav uticaj darunavira na parenje ili plodnost kod pacova (videti odeljak 5.3)

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Prezista u kombinaciji sa kobicistatom i ritonavirom ne utiče ili zanemarljivo utiče na psihofizičke sposobnosti za upravljanje vozilima i rukovanje mašinama. Međutim, kod nekih pacijenata koji su lečeni režimom koji je sadržao lek Prezista sa niskom dozom ritonavira ili kobicistatom, prijavljena je pojava vrtoglavice, što treba uzeti u obzir kada se procenjuje psihofizička sposobnost pacijenata za upravljanje vozilima i rukovanje mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Tokom programa kliničkog razvoja (N=2613 prethodno lečenih ispitanika koji su započeli terapiju sa kombinacijom Prezista/ritonavir u dozi od 600/100 mg dva puta dnevno), kod 51,3% ispitanika došlo je do najmanje jedne neželjene reakcije. Ukupno srednje trajanje terapije ispitanika bilo je 95,3 nedelja. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim studijama i u spontanom prijavljivanju bile su dijareja, mučnina, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne neželjene reakcije bile su akutna renalna insuficijencija, infarkt miokarda, sindrom inflamatorne imunološke rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, dijareja, hepatitis i pireksija.

Tokom 96-nedeljne analize, bezbednosni profil kombinacije Prezista/ritonavir primenjene u dozi od 800/100 mg jednom dnevno kod prethodno nelečenih pacijenata bio je sličan bezbednosnom profilu kombinacije Prezista/ritonavir primenjene u dozi od 600/100 mg dva puta dnevno kod prethodno lečenih pacijenata, sa izuzetkom mučnine koja se češće javljala kod prethodno nelečenih pacijenata. Radilo se o mučnini blagog intenziteta. U analizi nakon 192 nedelje terapije nije bilo novih bezbednosnih nalaza kod ispitanika koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnom terapijom, a kod kojih je srednje trajanje terapije kombinacijom Prezista/ritonavir od 800/100 mg jednom dnevno iznosilo 162,5 nedelje.

Tokom III faze kliničkog ispitivanja GS-US-216-130 sa kombinacijom darunavir/kobicistatom (N=313 prethodno lečenih i nelečenih pacijenata), 66,5% pacijenata imalo je barem jednu neželjenu reakciju. Srednje vreme trajanja terapije iznosilo je 58,4 nedelja. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su dijareja (28%), mučnina (23%) i osip (16%). Ozbiljne neželjene reakcije bile su

dijabetes melitus, hipersenzitivnost (na lek), sindrom inflamatorne imunološke rekonstitucije, osip i povraćanje.

Za informacije o kobicistatu, treba pogledati *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prikazane su prema sistemima organa i kategorijama učestalosti.

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije primećene za darunavir/ritonavir u kliničkim studijama i u postmarketinškom periodu

MedDRA klasifikacija sistema organa Kategorija učestalosti	Neželjene reakcije
<i>Infekcije i infestacije</i>	
Povremeno	Herpes simplex
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Povremeno	Trombocitopenija, neutropenija, anemija, leukopenija
Retko	Povećan broj eozinofila
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
Povremeno	Sindrom imunološke inflamatorne rekonstitucije, preosetljivost (na lek)
<i>Endokrini poremećaji</i>	
Povremeno	Hipotireoidizam, povećanje TSH u krvi
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
Često	Dijabetes melitus, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija
Povremeno	Giht, anoreksija, smanjen apetit, smanjenje telesne mase, povećanje telesne mase, hiperglikemija, insulinska rezistencija, snižene vrednosti HDL, povećanje apetita, polidipsija, povećanje vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Često	Insomnija
Povremeno	Depresija, dezorijentacija, anksioznost, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, noćne more, smanjen libido
Retko	Stanje konfuzije, poremećaj raspoloženja, uznemirenost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Često	Glavobolja, periferna neuropatija, vrtoglavica
Povremeno	Letargija, parestezija, hipoestezija, poremećaj ukusa, poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, somnolencija
Retko	Sinkopa, konvulzije, gubitak čula ukusa, poremećaj ritma faza spavanja
<i>Poremećaji na nivouj oka</i>	
Povremeno	Hiperemija konjunktive, suvo oko

Retko	Poremećaj vida
<i>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</i>	
Povremeno	Vertigo
<i>Kardiološki poremećaji</i>	
Povremeno	Infarkt miokarda, angina pectoris, produženje QT intervala na EKG-u, tahikardija
Retko	Akutni infarkt miokarda, sinusna bradikardija, palpitacije
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
Povremeno	Hipertenzija, naglo crvenilo uz osećaj vrućine (engl. <i>flushing</i>)
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
Povremeno	Dispnea, kašalj, epistaksa, iritacija grla
Retko	Rinoreja
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Veoma često	Dijareja
Često	Povraćanje, mučnina, abdominalni bol, povećanje vrednosti amilaze u krvi, dispepsija, abdominalna distenzija, flatulencija
Povremeno	Pankreatitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, aftozni stomatitis, gađenje, suva usta, nelagodnost u abdomenu, opstipacija, povećanje lipaze, podrigivanje, oralna dizesteziya
Retko	Stomatitis, hematemeza, heilitis, suva usta, obložen jezik
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
Često	Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze
Povremeno	Hepatitis, citolitički hepatitis, hepatična steatoza, hepatomegalija, povećane vrednosti transaminaza, povećane vrednosti asparat aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećane vrednosti gama-glutamilttransferaze
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često	Osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni i pruritusni osip), pruritus
Povremeno	Angioedem, generalizovani osip, alergijski dermatitis, urtikarija, ekcem, eritem, hiperhidroza, noćno znojenje, alopecija, akne, suvoća kože, pigmentacija noktiju
Retko	DRESS sindrom, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, multiformni eritem, dermatitis, seboreični dermatitis, kožne lezije, kseroderma
Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Povremeno	Mialgija, osteonekroza, mišićni spazam, mišićna slabost, artralgija, bol u ekstremitetima, osteoporoza, povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi
Retko	Mišićnoskeletna ukočenost, artritis, ukočenost zglobova

<i>Poremećaji bubrega i urinarnog trakta</i>	
Povremeno	Akutna bubrežna insuficijencija, bubrežna insuficijencija, nefrolitijaza, povećane koncentracija kreatinina u krvi, proteinurija, bilirubinurija, disurija, nokturija, polakiurija
Retko	Smanjenje bubrežnog klirensa kreatinina
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	
Povremeno	Eretilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Često	Astenija, umor
Povremeno	Pireksija, bol u grudima, periferni edem, malaksalost, osećaj vrućine, iritabilnost, bol
Retko	Grozница, neuobičajen osećaj, kseroza

Neželjene reakcije primećene za darunavir/kobicistat kod odraslih pacijenata

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije
Učestalost	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
Često	Preosetljivost (na lek)
Povremeni	Sindrom imunološke inflamatorne rekonstitucije
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
Često	Anoreksija, dijabetes melitus, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	
Često	Neuobičajeni snovi
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Veoma česti	Glavobolja
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Veoma često	Dijareja, mučnina
Često	Povraćanje, abdominalni bol, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija, povećanje vrednosti pankreasnih enzima
Povremeno	Akutni pankreatitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
Često	Povećanje hepatičnih enzima
Povremeno	Hepatitis*, citolitički hepatitis*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Veoma često	Osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, osip praćen pruritusom i generalizovani osip, kao i alergijski dermatitis)
Često	Angioedem, pruritis, urtikarija,
Retko	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima*, Stevens-Johnson-ov sindrom*
Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza*

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Često	Mialgija, osteonekroza*
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	
Povremeno	Ginekomastija*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Često	Umor
Povremeno	Astenija
<i>Ispitivanja</i>	
Često	Povećanje koncentracije kreatinina u krvi

*ove neželjene reakcije nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima kombinacije darunavir/kobicistat, već su primećene u toku tretmana kombinacijom darunavir/ritonavir i mogu se očekivati i pri primeni kombinacije darunavir/kobicistat.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Osip

U kliničkim ispitivanjima, osip je najčešće bio blagog do umerenog intenziteta, obično se javljao u toku prve četiri nedelje lečenja i prolazio je sa nastavkom lečenja. U slučaju teških kožnih reakcija, treba pogledati upozorenje u odeljku 4.4. U kliničkom ispitivanju jedna grupa pacijenata je dobijala darunavir 800 mg jednom dnevno u kombinaciji sa kobicistatom 150 mg jednom dnevno i drugim antiretrovirusnim lekovima, kod 2,2% pacijenata obustavljeno je lečenje zbog pojave osipa.

Tokom programa kliničkog razvoja raltegravira kod prethodno lečenih pacijenata, osip se češće javljao kod režima koji sadrži kombinaciju Prezista/ritonavir i raltegravir, nego kod režima koji sadrži kombinaciju Prezista/ritonavir bez raltegravira ili samo raltegravir bez kombinacije Prezista/ritonavir (nezavisno od uzroka). Osip, koji je prema mišljenju istraživača bio povezan sa primenom leka, ispoljavao se sa sličnom učestalošću. Učestalost osipa prilagođena prema izloženosti (svi uzroci) iznosila je 10,9; 4,2 i 3,8 na 100 pacijent godina i za osip povezan sa lekom 2,4; 1,1 i 2,3 na 100 pacijent godina istim redosledom. Osip zabeležen u kliničkim ispitivanjima bio je blage do umerene težine i nije dovodio do prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Metabolički poremećaji

Tokom antiretrovirusne terapije može se povećati telesna masa i nivo lipida i glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

Mišićnokoštani poremećaji

Povećana vrednost CPK, mialgija, miozitis i u retkim slučajevima rabdomioliza primećeni su prilikom primene lekova iz grupe inhibitora proteaze (PI), posebno u kombinaciji sa NRTI.

Prijavljeni su i slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika, odmaklom fazom HIV oboljenja ili koji su dugoročno izloženi kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Učestalost ove pojave nije poznata (videti odeljak 4.4).

Sindrom inflamatorne imunološke rekonstitucije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om, sa teškom imunodeficijencijom, u vreme započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (KART) moguća je pojava inflamatorne reakcije usled aktiviranja asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Takođe su prijavljeni i autoimunski poremećaji (kao što je Gravesova bolest), ali sa varijabilnim periodom od početka terapije do pojave poremećaja, te se ovi događaji mogu desiti čak i mnogo meseci nakon započinjanja terapije (videti odeljak 4.4).

Krvarenje kod pacijenata sa hemofilijom

Prijavljeni su slučajevi pojačanog spontanog krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom koji su primili antiretrovirusne lekove iz grupe inhibitora proteaze (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Procena bezbednosti primene leka kod pedijatrijskih pacijenata zasniva se na 48-nedeljnoj analizi podataka iz, II faze, tri klinička ispitivanja. Sledeće populacije pacijenata su procenjivane (videti odeljak 5.1):

- 80 pedijatrijskih pacijenata sa HIV-1 infekcijom prethodno lečenih ART-om, uzrasta 6-17 godina i telesne mase najmanje 20 kg, koji su dobijali Prezista tablete u kombinaciji sa niskom dozom ritonavira dva puta dnevno i drugim antiretrovirusnim lekovima.
- 21 pacijent sa HIV-1 infekcijom, prethodno lečen ART-om, uzrasta od 3 do <6 godina i telesne mase od 10 do <20 kg (16 ispitanika od 15 do <20 kg) koji su primali Prezista oralnu suspenziju u kombinaciji sa niskom dozom ritonavira dva puta dnevno i drugim antiretrovirusnim lekovima.
- 12 pacijenata sa HIV-1 infekcijom prethodno nelečenih ART-om, uzrasta 12-17 godina i telesne mase najmanje 40 kg, koji su dobijali Prezista tablete u kombinaciji sa niskom dozom ritonavira jednom dnevno i drugim antiretrovirusnim lekovima.

Uopšteno, bezbednosni profil leka kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onom kod odrasle populacije.

Ostale posebne populacije

Pacijenti istovremeno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Od 1968 prethodno lečenih pacijenata koji su primali lek Prezista u kombinaciji sa ritonavirom (600/100 mg dva puta dnevno), 236 pacijenata bilo je istovremeno inficirano hepatitisom B ili C. Kod pacijenata sa takvom koinfekcijom postojala je veća verovatnoća da će vrednosti transaminaza jetre na početku terapije ili tokom terapije biti povišene nego kod pacijenata bez hroničnog virusnog hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ograničena su iskustva sa akutnim predoziranjem nastalim primenom leka Prezista u kombinaciji sa kobicistatom ili niskom dozom ritonavira kod ljudi. Pojedinačne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralnog rastvora i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji sa ritonavirom primenjivane su kod zdravih dobrovoljaca bez neželjenih simptomatskih dejstava.

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje lekom Prezista. Lečenje predoziranja nastalog primenom leka Prezista sastoji se od opštih suportivnih mera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i posmatranje kliničkog statusa pacijenta. Ako je indikovano, eliminacija neresorbovane aktivne supstance se može postići emezom.

Primena aktivnog uglja takođe se može koristiti kao pomoć u otklanjanju neresorbovane aktivne supstance. Budući da se darunavir u visokom procentu vezuje za proteine, dijaliza najverovatnije neće biti od velike koristi pri otklanjanju aktivne supstance.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemska primenu, inhibitori proteaze

ATC kod: J05AE10

Mehanizam dejstva

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od $4.5 \times 10^{-12}M$). On selektivno inhibira cepanje HIV kodiranog Gag-Pol poliproteina u ćelijama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 i laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-ćelija, humanim mononuklearnim ćelijama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima sa medijanom vrednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nanoM (0,7 do 5,0 nanograma/mL). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 grupe M (A, B, C, D, E, F, G) i grupe O izolata, primarno sa EC_{50} vrednostima u rasponu od $< 0,1$ do 4,3 nanoM.

Vrednosti EC_{50} su znatno ispod 50% raspona koncentracije ćelijske toksičnosti od 87 mikroM do >100 mikroM.

Rezistencija

In vitro, selekcija virusa koji su rezistentni na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 je trajala vrlo dugo (>3 godine).

Odabrani virusi nisu mogli da se razmnožavaju u prisustvu darunavira u koncentraciji preko 400 nanoM. Virusni odabrani pod ovim uslovima koji pokazuju smanjenu osetljivost na darunavir (raspon: 23-50 puta) sadrže 2 do 4 supstituenta amino kiselina u genu proteaze. Smanjena osetljivost virusa koja nastaje na darunavir u eksperimentu selekcije, ne može se objasniti nastankom ovih mutacija proteaza.

Podaci iz kliničkih ispitivanja sa pacijentima koji su ranije već primali ART (ispitivanje TITAN i objedinjena analiza ispitivanja POWER 1, 2 i 3 i DUET 1 i 2) pokazali su da virusološki odgovor na lek Prezista koji se daje sa niskom dozom ritonavira opada kada su prisutna 3 ili više mutacija povezanih sa rezistencijom (RAM) na darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ili M, T74P, L76V, I84V i L89V) na početku, ili kada su se ove mutacije razvile tokom terapije.

Povećanje početne promene vrednosti EC_{50} (engl. *fold change*, FC) darunavira je bila udružena sa smanjenjem virusološkog odgovora. Kao kliničke granice identifikovani su 10-struko i 40-struko povećanje. Virusni izolati sa $FC \leq 10$ puta na početku ispitivanja su osetljivi; virusni izolati sa $FC > 10$ do 40 puta, imaju smanjenu osetljivost; virusni izolati sa $FC > 40$ puta su rezistentni (videti Kliničke rezultate).

Virusi izolovani kod pacijenata koji primaju kombinaciju Prezista/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno kod kojih se beleži virusološki neuspeh zbog ponovne replikacije virusa i koji su bili osetljivi na tipranavir na početku terapije, u ogromnoj većini slučajeva ostajali su osetljivi na tipranavir i posle terapije.

Najniže učestalosti razvoja rezistentnih HIV virusa beleže se kod pacijenata koji prethodno nisu bili podvrgnuti ART terapiji i koji su prvi put lečeni darunavirom u kombinaciji sa drugim ART.

Tabela ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i gubitak osetljivosti na PI kod virusoloških neuspeha u krajnjim tačkama studija ARTEMIS, ODIN i TITAN.

	ARTEMIS 192 nedelje	ODIN 48 nedelja		TITAN 48 nedelja
	Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno N=343	Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno N=294	Prezista/ritonavir 600/100 mg Dva puta na dan N=296	Prezista/ritonavir 600/100 mg Dva puta na dan N=298
Ukupan broj virusoloških neuspeha ^a , n (%)	55 (16%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Povratak na početno stanje (engl. <i>rebounders</i>)	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Pacijenti kod kojih nikada nije bilo supresije	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Broj ispitanika sa virusološkim neuspehom i uparenim genotipivima na početku/kraju ispitivanja koji su razvili mutacije ^b , n/N				
Primarne (velike) mutacije PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Broj ispitanika sa virusološkim neuspehom i uparenim fenotipivima koji pokazuju gubitak osetljivosti na PI u odnosu na početak, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakvinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

a TLOVR ne-VF cenzorisani algoritam baziran na HIV-1 RNK < 50 kopija/mL, osim za TITAN (HIV-1 RNK < 400 kopija/mL)

b IAS-USA liste

Niske stope razvoja rezistentnih HIV-1 virusa su bile primećene kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (ART-*naïve*) i koji su lečeni prvi put sa darunavir/kobicistatom jednom dnevno u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima, i kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni i bez mutacija povezanih sa rezistencijom na darunavir (RAM), a koji su primali darunavir/kobicistat u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima.

Tabela ispod pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaze i rezistenciju na inhibitore proteaze u virusološkom neuspehu na ishodu ispitivanja GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48 nedelja	
	Prethodno nelečeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno N=295	Prethodno lečeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno N=18
Broj ispitanika sa virusološkim neuspehom ^a i podacima genotipa koji razvijaju mutacije ^b na ishodu ispitivanja, n/N		
Primarne (velike) PI mutacije	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Broj ispitanika sa virusološkim neuspehom ^a i podacima fenotipa koji pokazuju rezistenciju na ishodu ispitivanja ^c , n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakvinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

a Virusološki neuspeh je definisan kao: nikad suprimiran: potvrđeno HIV-1 RNK < 1 log₁₀ smanjenje u odnosu na početnu vrednost ≥ 50 kopija/mL u 8-oj nedelji; povratni: HIV-1 RNK < 50 kopija/mL praćen potvrđenim HIV-1 RNK do ≥ 400 kopija/mL ili potvrđeno > 1 log₁₀ HIV-1 RNK povećanje od najnižeg nivoa (*engl. nadir*); prekid lečenja sa HIV-1 RNK ≥ 400 kopija/mL prilikom poslednje posete

b IAS-USA liste

c U GS-US216-130 fenotip na početku nije bio dostupan

Unakrsna rezistencija

Darunavir FC (*engl. fold change*) je bio manji od 10 za 90% od 3309 kliničkih izolata koji su rezistentni na amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir i/ili tipranavir, što pokazuje da virusi koji su rezistentni na većinu inhibitora proteaze ostaju osetljivi na darunavir.

U kliničkom ispitivanju ARTEMIS, kod pacijenata kod kojih je virus ponovo započeo replikaciju nije primećena unakrsna rezistencija sa drugim inhibitorima proteaze. U kliničkom ispitivanju GS-US-216-130, kod pacijenata kod kojih je virus ponovo započeo replikaciju nije primećena unakrsna rezistencija sa drugim inhibitorima HIV proteaze.

Klinički rezultati

Uticaj farmakokinetičkog pojačivača kobicistata na darunavir je procenjivan u Fazi I ispitivanja sa zdravim ispitanicima koji su primali darunavir 800 mg bilo sa kobicistatom 150 mg, ili sa ritonavirom 100 mg jednom dnevno. Farmakokinetički parametri darunavira u stanju ravnoteže su bili komparabilni kada je darunavir pojačan kobicistatom u odnosu na ritonavir. Za informacije o kobicistatu, videti *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat.

Odrasli pacijenti

Efikasnost darunavira 800 mg jednom dnevno u kombinaciji sa 150 mg kobicistata jednom dnevno kod pacijenata koji su ranije bili lečeni i kod pacijenata koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima.

GS-US-216-130 je otvoreno kliničko ispitivanje Faze III sa jednom grupom ispitanika kojom se procenjuje farmakokinetika, bezbednost, podnošljivost, i efikasnost darunavira sa kobicistatom kod

313 odraslih pacijenata sa HIV-1 infekcijom (295 prethodno nelečenih i 18 lečenih). Ovi pacijenti su dobijali darunavir 800 mg jednom dnevno u kombinaciji sa kobicistatom 150 mg jednom dnevno sa izabranim osnovnim lečenjem koje se sastoji od 2 aktivna NRTI.

Pacijenti inficirani HIV-1 virusom, koji su bili podobni za ovo ispitivanje, imali su skrining genotipa koji ne pokazuje darunavir RAM i u plazmi HIV-1 RNK ≥ 1000 kopija/mL.

Tabela ispod pokazuje podatke o efikasnosti iz 48-nedeljne analize GS-US-216-130 kliničkog ispitivanja:

	GS-US-216-130		
<i>Rezultat u 48 nedelji</i>	Prethodno nelećeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno + OBR N=295	Prethodno lećeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno + OBR N=18	Svi ispitanici darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno + OBR N=313
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Srednja vrednost promene HIV-1 RNK log u odnosu na početne vrednosti (log ₁₀ kopija/mL)	-3,01	-2,39	-2,97
Srednja vrednost promene broja CD4+ ćelija u odnosu na početne vrednosti ^b	+174	+102	+170

^a Pripisane vrednosti izračunate prema TLOVR algoritma

^b Prenesena pripisana vrednost poslednje opservacije

Efikasnost leka Prezista 800 mg jednom dnevno u kombinaciji sa 100 mg ritonavira jednom dnevno kod pacijenata koji ranije nisu bili lećeni antiretrovirusnim lekovima (ART-naïve patients)

Dokaz efikasnosti leka Prezista /ritonavir 800/100 mg jednom dnevno zasniva se na analizi podataka dobijenih nakon 192 nedelje randomizovanog, kontrolisanog, otvorenog kliničkog ispitivanja faze III pod nazivom ARTEMIS, sprovedenog kod pacijenata inficiranih HIV-1 prethodno nelečenih ART-om, u kojoj je poređen darunavir/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno i kombinacija lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (primenjena dva puta dnevno ili jednom dnevno). U obe grupe primenjivan je fiksni osnovni režim koji se sastojao od tenofovir dizoproksil fumarata 300 mg jednom dnevno i emtricitabina 200 mg jednom dnevno.

Sledeća tabela pokazuje podatke analize efikasnosti primene nakon 48 i 96 nedelja u kliničkom ispitivanju ARTEMIS:

	ARTEMIS					
	Nedelja 48 ^a			Nedelja 96 ^b		
Ishodi	Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg dnevno N=346	Terapijska razlika (95% CI razlike)	Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg dnevno N=346	Terapijska razlika (95% CI razlike)

HIV-1 RNK <50 kopija/mL Svi pacijenti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Sa početka ispitivanja HIV-RNK <100000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2 % 70/226)	5,% (-2,3; 13,0) ^d
Sa početka ispitivanja HIV-RNK ≥100000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Sa početka ispitivanja Broj CD4+ ćelija<200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Sa početka ispitivanja Broj CD4+ ćelija≥200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Medijana promene broja CD4+ ćelija u odnosu na početak ispitivanja (x 10 ⁶ /L) ^e	137	141		171	188	

a Podaci na osnovu analize u 48. nedelji

b Podaci na osnovu analize u 96. nedelji

c Pripisane vrednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

d Na osnovu normalne aproksimacije razlike u procentu odgovora

e Nedovršeno ispitivanje: pacijentima koji su prerano prekinuli ispitivanje pripisana je promena jednaka 0

Analiza nakon 48 nedelja pokazala je neinferiornost u virusološkom odgovoru na terapiju kombinacijom Prezista/ritonavir, definisanu kao procenat pacijenta sa nivoom u plazmi HIV-1 RNK <

50 kopija/mL (pri prethodno definisanoj granici neinferiornosti od 12%) i za populaciju namenjenu za lečenje (engl. *Intent-To-Treat, ITT*) i za populacije na protokolu (engl. *On Protocol, OP*). Ovi rezultati su potvrđeni i analizama podataka u 96. nedelji kliničkog ispitivanja ARTEMIS, i održali se do 192. nedelje.

Efikasnost leka Prezista 800 mg jednom dnevno sa 100 mg ritonavira jednom dnevno kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (ART-experienced patients)

ODIN je randomizovano, otvoreno kliničko ispitivanje faze III u kojem je poreden lek Prezista/ritonavir 800/100 mg primenjen jednom dnevno u odnosu na lek Prezista/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan kod HIV-1 pacijenata koji su prethodno lečeni antiretrovirusnom terapijom kod kojih skrining testiranje genotipske rezistencije nije pokazalo mutacije povezane sa rezistencijom na darunavir (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, 154L, T74P, L76V, I84V i L89V) i skrining HIV-1 RNK > 1000 kopija/mL.

Analiza efikasnosti bazirana je na primeni terapije u trajanju od 48 nedelja (videti tabelu ispod). Obe grupe su koristile optimizovani osnovni režim (OBR) ≥ 2 NRTIs.

Rezultati	ODIN		
	Prezista/ ritonavir 800/100 mg jednom dnevno + OBR N=294	Prezista/ ritonavir 600/100 mg dva puta na dan + OBR N=296	Razlika u terapiji (95% CI razlike)
HIV-1 RNK <50 kopija/mL ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Sa početka ispitivanja HIV-1 RNK (kopija/mL)			
<100000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Sa početka ispitivanja broj CD4 ⁺ ćelija ($\times 10^6/L$)			
≥ 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)
Sa podtipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Ostalo ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Srednja vrednost promene broja CD4 ⁺ ćelija u odnosu na početak ispitivanja ($\times$ $10^6/L$) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

a Pripisane vrednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

b Zasnovano na normalnoj aproksimaciji razlike u odgovoru (%)

c Podtipovi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, i CRF06_CPX

d Razlika u srednjoj vrednosti

e Prenesena pripisana vrednost poslednje opservacije

Virusološki odgovor u 48. nedelji, definisan kao procenat pacijenata sa koncentracijom HIV-1 RNK u plazmi < 50 kopija/mL, pokazao je da terapija lekom Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno nije inferiorna u poređenju sa terapijom lekom Prezista/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan za obe populacije: ITT i OP (pri prethodno definisanoj granici neinferiornosti od 12%).

Lek Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno ne treba koristiti kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima, a imaju jednu ili više mutacija povezanih sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAMs) ili HIV-1 RNK ≥ 100000 kopija/mL ili broj CD4+ ćelija < 100 ćelija $\times 10^6/L$ (videti odeljak 4.2 i 4.4). Za pacijente sa drugim podtipovima HIV-1, osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski pacijenti koji prethodno nisu lečeni antiretrovirusnim lekovima (ART naïve pediatric patients) uzrasta od 12 do < 18 godina i telesne mase najmanje 40 kg

DIONE je otvoreno kliničko ispitivanje faze II koje je procenjivalo farmakokinetiku, bezbednost, podnošljivost i efikasnost leka Prezista u kombinaciji sa niskom dozom ritonavira kod 12 pedijatrijskih pacijenata inficiranih HIV-om koji prethodno nisu bili lečeni, uzrasta od 12 do manje od 18 godina i telesne mase najmanje 40 kg. Ovi pacijenti su primali Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Virusološki odgovor je definisan kao smanjenje koncentracije HIV-1 RNK virusa plazmi, najmanje 1,0 log₁₀ u odnosu na početne vrednosti.

DIONE	
Rezultati u 48 nedelji	Prezista/ritonavir N=12
HIV-1 RNK < 50 kopije/mL ^a	83,3% (10)
CD4+ procenat promene u odnosu na početne vrednosti	14
Srednja vrednost promene broja CD4+ ćelija u odnosu na početne vrednosti ^b	221
Smanjenje koncentracije virusa u plazmi $\geq 1,0$ log ₁₀ u odnosu na početne vrednosti	100%

a Pripisane vrednosti izračunate prema TLOVR algoritmu.

b Pacijent koji ne završi ispitivanje zabeležen je kao neuspeh: pacijenti koji prevremeno prekinu ispitivanje su označeni sa promenom jednakom 0.

Za dodatne rezultate kliničkih ispitivanja za odrasle pacijente koji su prethodno bili na ART terapiji, kao i za pedijatrijsku populaciju, pogledati *Sažetak karakteristika leka* Prezista 75 mg, 150 mg, 300 mg ili 600 mg tablete i 100 mg/mL oralna suspenzija.

Trudnoća i postporođajni period

Darunavir/ritonavir (600/100 mg dva puta dnevno ili 800/100 mg jednom dnevno) u kombinaciji sa osnovnim režimom, je procenjivan u kliničkom ispitivanju kod 34 trudnice (17 u svakoj grupi) tokom drugog i trećeg trimestra i postporođajno. Virusološki odgovor je bio očuvan u obe grupe tokom perioda ispitivanja. Nije došlo do transmisije sa majke na dete, kod novorođenčadi rođenih kod 29 ispitanica koje su ostale na antiretrovirusnoj terapiji tokom porođaja. Nije bilo novih, klinički značajnih, bezbednosnih nalaza, u poređenju sa poznatim bezbednosnim profilom darunavir/ritonavir kod HIV-1 inficiranih odraslih (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke osobine darunavira, primenjenog istovremeno sa kobicistatom ili ritonavinom su procenjene primenom kod zdravih odraslih dobrovoljaca i pacijenata sa HIV-1 infekcijom. Izloženost darunaviru je bila veća kod pacijenata sa HIV-1 infekcijom nego kod zdravih ispitanika. Povećana izloženost darunaviru kod HIV-1 pacijenata u poređenju sa zdravim ispitanicima se može objasniti time da je veća koncentracija α 1-kiselog glikoproteina (engl. *alpha-1 acid glycoprotein*, AAG) kod pacijenata sa HIV-1 infekcijom, što ima za posledicu vezivanje darunavira za AAG u višem procentu i, prema tome, višim koncentracijama leka u plazmi.

Darunavir se primarno metaboliše preko CYP3A enzima. Kobicistat i ritonavir inhibiraju CYP3A i na taj način značajno povećava koncentracije darunavira u plazmi.

Za informacije o kobicistatu, konsultovati *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat.

Resorpcija

Darunavir se brzo resorbuje nakon oralne primene leka. Maksimalne koncentracije darunavira u plazmi u prisustvu male doze ritonavira se postižu u roku od 2,5 do 4,0 sata.

Apsolutna oralna bioraspoloživost pojedinačne doze od 600 mg samog darunavira je oko 37%, a povećava se na oko 82% u prisustvu 100 mg ritonavira dva puta na dan. Sveukupni efekat farmakokinetičkog pojačanja izazvanog ritonavinom je takav da je sistemska koncentracija darunavira 14 puta veća kada se doza od 600 mg leka Prezista primeni oralno zajedno sa 100 mg ritonavira, dva puta dnevno (videti odeljak 4.4).

Kada se primeni bez hrane, relativna bioraspoloživost darunavira u prisustvu kobicistata ili male doze ritonavira je manja u poređenju sa primenom doze uz obrok. Prema tome, Prezista tablete treba uzimati sa kobicistatom ili ritonavinom i uz obrok. Vrsta hrane nema uticaj na izloženost darunaviru.

Distribucija

Darunavir se vezuje oko 95% za proteine plazme. Darunavir se primarno vezuje za α 1-kiseli glikoprotein u plazmi.

Posle intravenske primene, volumen distribucije samog darunavira iznosi $88,1 \pm 59,0$ L (Srednja vrednost $\pm$ SD) i povećava se do $131 \pm 49,9$ L (Srednja vrednost $\pm$ SD) u prisustvu 100 mg ritonavira dva puta dnevno.

Biotransformacija

In vitro eksperimenti na mikrozomima jetre kod ljudi (engl. *human liver microsomes*, HLM) pokazuju da darunavir primarno podleže oksidativnom metabolizmu. Darunavir se ekstenzivno metaboliše u okviru CYP sistema jetre i to gotovo isključivo uz pomoć izozima CYP3A4. Ispitivanje ^{14}C -darunavira na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većina radioaktivnosti u plazmi nakon pojedinačne doze od 400/100 mg darunavira sa ritonavinom potiče od osnovne aktivne supstance.. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira kod ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Eliminacija

Posle doze od 400 mg ^{14}C -darunavira sa 100 mg ritonavira, oko 79,5%, odnosno 13,9% date doze ^{14}C -darunavira se moglo naći u fecesu odnosno u urinu. Neizmenjen darunavir je predstavljao oko 41,2%, odnosno 7,7% date doze u fecesu i urinu. Terminalno poluvreme eliminacije darunavira iznosilo je približno 15 sati kad se kombinovao sa ritonavinom..

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisustvu male doze ritonavira iznosi 32,8 L/h, odnosno 5,9 L/h.

Posebne Populacije

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji sa ritonavirom, primenjena dva puta dnevno je ispitivana u grupi od 74 pedijatrijska pacijenta kaja su već bila lečena drugim antiretrovirusnim lekovima, uzrasta od 6 do 17 godina i telesne mase najmanje 20 kg, pri čemu je pokazano da su pri primenjenim dozama leka Prezista/ritonavir prilagođenim prema telesnoj masi, koncentracije darunavira u plazmi komparabilne sa koncentracijama kod odraslih pacijenata koji dobijaju Prezista/ritonavir u dozi od 600/100 mg dva puta dnevno (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji sa ritonavirom, primenjena dva puta dnevno, kod 14 pedijatrijskih pacijenata koji su prethodno primali terapiju, uzrasta 3 do < 6 godina i telesne mase najmanje 15 kg do <20 kg, pokazala je da doze zasnovane na telesnoj masi dovode do izloženosti darunaviru koja je uporediva onoj koja se postiže kod odraslih pacijenata koji primaju Prezista/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji sa ritonavirom, primenjena jednom dnevno, kod 12 pedijatrijskih pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju, uzrasta 12 do <18 godina i telesne mase najmanje 40 kg, pokazala je da Prezista/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno dovodi do izloženosti darunaviru koja je uporediva sa izloženošću kod odraslih pacijenata koji dobijaju Prezista/ritonavir u dozi od 800/100 mg jednom dnevno. Iz tog razloga, isto, jednom dnevno doziranje, se može primenjivati kod adolescenata koji su prethodno primali terapiju, uzrasta 12 do <18 godina i telesne mase najmanje 40 kg bez mutacija povezanih sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAMs*) i koji imaju HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL i broj CD4+ ćelija ≥ 100 ćelija $\times 10^6/L$ (videti odeljak 4.2) u plazmi.

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

Farmakokinetika darunavira u kombinaciji sa ritonavirom jednom dnevno, kod 10 pedijatrijskih pacijenata koji su primali terapiju, uzrasta 3 do <6 godina i telesne mase najmanje 14 kg do <20 kg, pokazala je da su doze zasnovane na telesnoj masi dovele do izloženosti darunaviru koja je bila uporediva sa izloženošću kod odraslih koji su dobijali lek Prezista/ritonavir 800/100mg jednom dnevno (videti odeljak 4.2). Dodatno, farmakokinetičko modeliranje i simulacija izloženosti darunaviru kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta između 3 i <18 godina potvrđuju izloženost darunaviru kao što je zapaženo u kliničkim ispitivanjima i omogućavaju identifikaciju jednom dnevno režima doziranja Prezista/ritonavir zasnovanog na telesnoj masi za pedijatrijske pacijente telesne mase najmanje 15 kg, koji ili nisu prethodno primali terapiju ili su prethodno primali terapiju, bez mutacija povezanih sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAMs*) i koji imaju HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL i broj CD4+ ćelija ≥ 100 ćelija $\times 10^6/L$ (videti odeljak 4.2) u plazmi.

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

Starije osobe

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da se farmakokinetika darunavira ne razlikuje značajno u posmatranom starosnom opsegu (18 do 75 godina) pacijenata sa HIV infekcijom (n=12, starost ≥ 65) (videti odeljak 4.4). Međutim, ograničen je broj dostupnih podataka za pacijente starije od 65 godina.

Pol

Farmakokinetički podaci pokazuju da su koncentracije darunavira malo veće (16,8%) kod pacijenata ženskog pola sa HIV infekcijom u poređenju sa muškim pacijentima. Razlika nije klinički značajna.

Oboljenje bubrega

Rezultati ispitivanja masene ravnoteže (engl. *mass balance*) sprovedene sa ^{14}C -darunavirom sa ritonavirom pokazali su da se približno 7,7% primenjene doze darunavira izlučuje u urin u nepromenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan kod pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega, populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da kod pacijenta inficiranih HIV-om sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30-60 mL/min, n = 20) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oboljenje jetre

Darunavir se primarno metaboliše i eliminiše putem jetre. U jednoj studiji višestrukih doza leka Prezista u kombinaciji sa ritonavir (600/100 mg) dva puta na dan, pokazano je da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi kod ispitanika sa blagim (*Child-Pugh* klasa A, n = 8) i umerenim (*Child-Pugh* klasa B, n = 8) oštećenjem funkcije jetre uporedive sa onim kod zdravih ispitanika. Međutim, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (*Child-Pugh* klasa A) i 100% (*Child-Pugh* klasa B) više. Klinički značaj ovog povećanja nije poznat, stoga lek Prezista treba koristiti sa oprezom. Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Trudnoća i postporođajni period

Izloženost ukupnom darunaviru i ritonaviru nakon uzimanja darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno i darunavir/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno, kao deo antiretrovirusnog režima, je uopšteno bila niža tokom trudnoće u poređenju sa postporođajnim periodom. Međutim, za nevezani (tj. aktivni) darunavir, farmakokinetički parametri su bili manje smanjeni tokom trudnoće u poređenju sa postporođajnim periodom, kao posledica porasta nevezane frakcije darunavira tokom trudnoće u poređenju sa postporođajnim periodom.

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primene darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno kao deo antiretrovirusnog režima, tokom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i tokom postporođajnog perioda			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrednost ± SD)	Drugi trimestar trudnoće (n=11)^a	Treći trimestar trudnoće (n=11)	Postporođajni period (6-12 nedelja) (n=11)
C_{max} , ng/mL	4601 ± 1125	5111 ± 1517	6499 ± 2411
PIK_{12h} , ng.h/mL	38950 ± 10010	43700 ± 16400	55300 ± 27020
C_{min} , ng/mL ^b	1980 ± 839,9	2498 ± 1193	2711 ± 2268

^a n=10 for PIK_{12h}

^b isključujući C_{min} vrednost ispod LLOQ, n=10 kao referenca

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primene darunavir/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno kao deo antiretrovirusnog režima, tokom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i tokom postporođajnog perioda			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrednost ± SD)	Drugi trimestar trudnoće (n=16)	Treći trimestar trudnoće (n=14)	Postporođajni period (6-12 nedelja) (n=15)
C_{max} , ng/mL	4988 ± 1551	5138 ± 1243	7445 ± 1674
PIK_{12h} , ng.h/mL	61303 ± 16232	60439 ± 14052	94529 ± 28572
C_{min} , ng/mL ^a	1193 ± 509	1098 ± 609	1572 ± 1108

^a n=12 za postporođajni period, n=15 za drugi trimestar i n=14 za treći trimestar

Kod žena koje su primale darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno tokom drugog trimestra trudnoće, srednje intra-individualne vrednosti za ukupni darunavir C_{max} , PIK_{12h} i C_{min} su bile 28%, 24% i 17% niže, redom, u poređenju sa postporođajnim periodom; tokom trećeg trimestra trudnoće, ukupne darunavir C_{max} , PIK_{12h} and C_{min} vrednosti su bile 19%, 17% niže i 2% više, redom, u poređenju sa postporođajnim periodom.

Kod žena koje su primale darunavir/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno tokom drugog trimestra trudnoće, srednje intra-individualne vrednosti za ukupni darunavir C_{max} , PIK_{12h} and C_{min} su bile 34%,

34% i 32% niže, redom, u poređenju sa postporođajnim periodom; tokom trećeg trimestra trudnoće, ukupne darunavir C_{max} , PIK_{12h} and C_{min} vrednosti su bile 31%, 35% i 50% niže, redom, u poređenju sa postporođajnim periodom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Sprovedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do nivoa kliničke izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, pacovima i psima, a u kombinaciji sa ritonavirom na pacovima i psima.

U toksikološkim ispitivanjima sa ponovljenim dozama na miševima, pacovima i psima primećeni su samo mali efekti lečenja sa darunavirom. Kod glodara identifikovani ciljni organi su bili hematopoetski sistem, sistem koagulacije krvi, jetra i tiroidea. Primećeno je varijabilno ali malo smanjenje parametara koji se odnose na crvene krvne ćelije, zajedno sa povećanjima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Zabeležene su promene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišene vrednosti enzima jetre) i štitastoj žlezdi (hipertrofija folikula). Kod pacova, kombinacija darunavira sa ritonavirom dovela je do malog povećanja dejstva na parametre eritrocita, jetru i tiroidnu žlezdu, kao i povećane incidence nastanka fibroznih ostrvaca u pankreasu (samo kod mužjaka pacova) u poređenju sa lečenjem sa samim darunavirom. Kod pasa nije utvrđena veća toksičnost niti su identifikovani ciljni organi pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U studiji sprovedenoj na pacovima, broj žutih tela i implantacija bio je smanjen u prisustvu maternalne toksičnosti. Sa druge strane, nije bilo uticaja na parenje ili plodnost tokom terapije darunavirom u dozi do 1000 mg/kg/dan i nivoa izloženosti ispod onih ($PIK - 0,5$ puta) kod klinički preporučenih doza za ljude. Do istih nivoa doza, nije bilo teratogenosti pri terapiji samo darunavirom kod pacova i kunića, kao ni kod miševa pri terapiji kombinacijom sa ritonavirom. Nivoi izloženosti su bili niži od onih sa klinički preporučenom dozom za ljude. U proceni prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova, darunavir sa ritonavirom ili bez njega, izazvao je prolazno smanjenje povećanja telesne mase kod mladunaca do prestanka laktacije, a takođe je došlo do nešto odloženog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji sa ritonavirom je izazvao smanjenje broja mladunaca koja su pokazala odgovor na iznenadnu stimulaciju 15. dana laktacije, kao i smanjeno preživljavanje mladunaca tokom laktacije. Ta dejstva mogu biti sekundarna posledica izloženosti mladunaca aktivnoj supstanci putem mleka i/ili maternalne toksičnosti. Darunavir primenjen sam ili u kombinaciji sa ritonavirom nije uticao na funkcije nakon prestanka laktacije. Kod mladih pacova koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primećen je povećan mortalitet sa konvulzijama kod nekih životinja. Izloženost u plazmi, jetri i mozgu, bila je značajno veća nego kod odraslih pacova, nakon uporedivih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je uporediva sa izloženošću kod odraslih pacova. Izloženost je verovatno povećana bar delimično i zbog nerazvijenih enzima koji metabolišu lek kod mladih životinja. Nije bila zabeležena smrtnost usled lečenja mladih pacova pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (pojedinačna doza) 26. dana starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su uporedivi sa profilima zabeleženim kod odraslih pacova.

Zbog nepouzdatih saznanja vezanih za brzinu razvoja humane krvno-moždane barijere i enzima jetre, lek Prezista se ne sme primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 3 godine.

Karcinogeni potencijal darunavira je bio procenjivan oralnom primenom leka do 104 nedelje, kod miševa i pacova. Dnevne doze od 150, 450, 1000 mg/kg darunavira su primenjene miševima, a doze 50, 150, 500 mg/kg su primenjene pacovima. Dozno zavisno povećanje incidence hepatocelularnih adenoma i karcinoma su primećeni kod mužjaka i ženki obe vrste. Folikularni ćelijski adenomi tiroidne žlezde zabeleženi su kod mužjaka pacova. Primena darunavira nije izazvala statistički značajan porast incidence bilo kojih drugih benignih ili malignih neoplazmi kod miševa ili pacova. Zabeleženi slučajevi hepatocelularnih i tiroidnih tumora kod glodara su od ograničenog značaja za

ljude. Ponovljena primena darunavira kod pacova izazvala je indukciju mikrozomalnih enzima jetre i povećala je eliminaciju tiroidnih hormona, što je dovelo po veće predispozicije za tiroidne neoplazme pacova, ali ne i kod ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (zasnovane na PIK) kada je primenjivan istovremeno sa ritonavirovom bile su između 0,4 i 0,7 puta veće (kod miševa) odnosno 0,7 i 1 puta (kod pacova), u odnosu na zabeleženu izloženost kod ljudi pri preporučenom terapijskim dozama.

Nakon dvogodišnje primene darunavira u koncentraciji u ili ispod nivoa koncentracije kod ljudi, zabeležene su promene kod miševa (nefroza) i kod pacova (hronična progresivna nefropatija).

Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u grupi *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), hromozomsku aberaciju u humanim limfocitima i *in vivo* mikroneukleusni test kod miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

- hipromeloza 2910 15 mPa.s
- celuloza, mikrokristalna, silifikovana (*sadrži*: silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni i celulozu mikrokristalnu)
- krospovidon (tip B)
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- magnezijum-stearat

Film tablete

- polivinil alkohol, delimično hidrolizovan
- makrogol 3350
- gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
- titan-dioksid (E171)
- talk

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 3 meseca.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je plastična bočica od polietilena visoke gustine (HDPE) bele boje, 75 mL sa polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za decu sadrži 30 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva za odlaganje. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-00228-16-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum dozvole: 08.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2017.