

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 100 mg/ml πόσιμο εναιώρημα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 100 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

Έκδοχο με γνωστή δράση: μεθυλεστέρας παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219) 3,43 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Λευκό έως υπόλευκο αδιαφανές εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PREZISTA, συγχρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 3 ετών και με σωματικό βάρος τουλάχιστον 15 kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το PREZISTA, συγχρηγούμενο με κομπισιστάτη ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατά την επιλογή της έναρξης της θεραπείας με PREZISTA, συγχρηγούμενου με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά το ιστορικό θεραπείας του κάθε ασθενούς και οι τύποι των μεταλλάξεων που σχετίζονται με διαφορετικούς παράγοντες. Η χρήση του PREZISTA πρέπει να καθοδηγείται από γονοτυπικό ή φαινοτυπικό έλεγχο (όταν είναι δυνατό) και από το ιατρικό ιστορικό (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV. Μετά την έναρξη της θεραπείας με PREZISTA, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην αλλάζουν τη δοσολογία, τη δοσολογική μορφή ή να διακόπτουν τη θεραπεία χωρίς να συζητήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το εάν χρησιμοποιούνται η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής. Επομένως, η δαρουναβίρη ενδέχεται να έχει διαφορετικές αντενδείξεις και συστάσεις σε σχέση με τις συγχρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με τη ριτοναβίρη ή τη κομπισιστάτη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Δοσολογία

Το PREZISTA πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης, η οποία χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε

συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Για αυτό το λόγο, πρέπει να συμβουλευτείτε κατάλληλα την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης πριν αρχίσει η χορήγηση θεραπείας με PREZISTA. Η κομπισιστάτη δεν ενδείκνυται για χρήση σε σχήματα δύο φορές την ημέρα ή για χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 12 ετών και σωματικού βάρους κάτω των 40 kg.

Ενήλικες ασθενείς που πρώτη φορά λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα ή ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενη μαζί με τροφή.

Ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του PREZISTA είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα και μαζί με τροφή.

Το δοσολογικό σχήμα των 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα ή ριτοναβίρη 100 mg λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αλλά χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα x 10⁶/l.

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

Εάν δεν είναι διαθέσιμος ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV-1, η συνιστώμενη δόση είναι PREZISTA 600 mg δύο φορές την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα και μαζί με τροφή.

Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg)

Η υπολογιζόμενη με βάση το βάρος δόση του PREZISTA λαμβανόμενη με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη λαμβανόμενη με τροφή σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Η δόση της κομπισιστάτης που θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με το PREZISTA σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Συνιστώμενη δόση για το PREZISTA-παιδιατρικοί ασθενείς (3 έως 17 ετών) που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν PREZISTA και ριτοναβίρη^α ή κομπισιστάτη^β	
Σωματικό βάρος (kg)	Δόση (μία φορά την ημέρα με τροφή)
≥ 15 kg έως < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα
≥ 30 kg έως < 40 kg	675 mg (6.8 ml) ^γ PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα ή 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (δισκίο) κομπισιστάτη ^β μία φορά την ημέρα

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 mg/ml

^β έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

^γ προς τα πάνω στρογγυλοποίηση για διευκόλυνση της δοσολογίας του εναιωρήματος

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg)

Το PREZISTA συνιστάται συνήθως να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή.

Το δοσολογικό σχήμα του PREZISTA λαμβανόμενο με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αλλά χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα x 10⁶/l.

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

Η υπολογιζόμενη με βάση το βάρος δόση του PREZISTA λαμβανόμενη με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Η συνιστώμενη δόση του PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες (600/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800/100 mg μία φορά την ημέρα). Η δόση του PREZISTA μαζί με κομπισιστάτη σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι 800/150 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενη με τροφή. Η δόση της κομπισιστάτης που θα πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με το PREZISTA σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Συνιστώμενη δόση για το PREZISTA και τη ριτοναβίρη^α ή την κομπισιστάτη^β για παιδιατρικούς ασθενείς (3 έως 17 ετών) με εμπειρία με θεραπεία		
Σωματικό βάρος (kg)	Δόση (μία φορά την ημέρα με τροφή)	Δόση (δύο φορές την ημέρα με τροφή)
≥ 15 kg έως < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα
≥ 30 kg έως < 40 kg	675 mg (6.8 ml) ^γ PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα ή 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (δισκίο) κομπισιστάτη ^β μία φορά την ημέρα	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 mg/ml

^β έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

^γ προς τα πάνω στρογγυλοποίηση για διευκόλυνση της δοσολογίας του εναιωρήματος

Για παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία συνιστάται ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV. Ωστόσο, όταν δεν είναι εφικτός ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV, το δοσολογικό σχήμα PREZISTA (λαμβανόμενο με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη) μία φορά την ημέρα συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αναστολέα πρωτεάσης του HIV στο παρελθόν και το δοσολογικό σχήμα PREZISTA λαμβανόμενο με ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα συνιστάται σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αναστολέα πρωτεάσης του HIV.

Το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία PREZISTA. Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg και 800 mg.

Συμβουλές σε περίπτωση παράλειψης δόσεων

Η ακόλουθη οδηγία βασίζεται στην ημιπερίοδο ζωής της δαρυναβίρης παρουσία της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης και στο συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των δόσεων που είναι περίπου 12 ώρες (για χορήγηση δύο φορές την ημέρα) ή περίπου 24 ώρες (για χορήγηση μία φορά την ημέρα).

- Εάν χρησιμοποιείται το σχήμα με χορήγηση δύο φορές την ημέρα: σε περίπτωση που μία δόση του PREZISTA και/ή της ριτοναβίρης δεν ληφθεί μέσα σε 6 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν τη συνταγογραφούμενη δόση του PREZISTA και της ριτοναβίρης με τροφή το συντομότερο δυνατόν. Εάν αυτό διαπιστωθεί αργότερα από 6 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.
- Εάν χρησιμοποιείται το σχήμα με χορήγηση μία φορά την ημέρα: σε περίπτωση που μία δόση του PREZISTA και/ή της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης δεν ληφθεί μέσα σε 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν

τη συνταγογραφούμενη δόση του PREZISTA και της ριτοναβίρης με τροφή το συντομότερο δυνατόν. Εάν αυτό διαπιστωθεί αργότερα από 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.

Σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση του PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε αυτό τον πληθυσμό είναι διαθέσιμη περιορισμένη πληροφόρηση και για το λόγο αυτό, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη και μια επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας. Έτσι, το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία Γ) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και, επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η κομπισιστάτη αναστέλλει τη σωληναριακή έκκριση κρεατινίνης και ενδέχεται να προκαλέσει μέτριες αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού και μέτριες μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης. Επομένως, η χρήση της κάθαρσης κρεατινίνης ως τρόπου εκτίμησης της ικανότητας νεφρικής απομάκρυνσης ενδέχεται να είναι παραπλανητική. Η κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής της δαρουναβίρης θα πρέπει, επομένως, να μην ξεκινά να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 70 ml/min εάν οποιοσδήποτε συγχορηγούμενος παράγοντας απαιτεί προσαρμογή της δόσης με βάση την κάθαρση κρεατινίνης: π.χ. εμτρισιταμπίνη, λαμβουδινη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη (ως φουμαρική, φωσφορική ή σουκινική) ή διποβοξιλική αδεφοβίρη.

Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά

- ηλικίας μικρότερης των 3 ετών, λόγω προβληματισμών ως προς την ασφάλεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3), ή,
- σωματικού βάρους μικρότερου των 15 kg καθώς η δόση για τον συγκεκριμένο πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το PREZISTA λαμβανόμενο με κομπισιστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 3 έως 11 ετών με σωματικό βάρος < 40 kg καθώς η δόση της κομπισιστάτης προς χρήση σε αυτά τα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Κύηση και μετά τον τοκετό

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για δαρουναβίρη/ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Το PREZISTA/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.2).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ως εκ τούτου, η θεραπεία με PREZISTA/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PREZISTA/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη.

Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν το PREZISTA με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση ενός γεύματος. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Το πόσιμο εναίωρημα PREZISTA χορηγείται από στόματος. Ανακινήστε δυνατά τη φιάλη πριν από κάθε δόση. Το παρεχόμενο δοσομετρικό σταγονόμετρο για χρήση από στόματος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Κατηγορία Γ) ηπατική δυσλειτουργία.

Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω της αναμενόμενης μείωσης των συγκεντρώσεων δαρουναβίρης, ριτοναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα και του δυναμικού απώλειας της θεραπευτικής δράσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη:

- Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A ριφαμπικίνη και τα φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*). Η συγχορήγηση αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, ριτοναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα, κάτι το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και σε πιθανή ανάπτυξη αντοχής (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται με κομπισιστάτη, όχι όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη:

- Η δαρουναβίρη που ενισχύεται με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A σε σχέση με τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A αντενδείκνυται, καθώς αυτοί ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε κομπισιστάτη και δαρουναβίρη οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A περιλαμβάνουν π.χ. την καρβαμαζεπίνη, τη φαινοβαρβιτάλη και τη φαινυτοΐνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη αναστέλλει την αποβολή των δραστικών ουσιών των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Επομένως, η ταυτόχρονη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα αντενδείκνυται (εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη). Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν π.χ.:

- αλφουζοσίνη

- αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- κολχικίνη όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5)
- παράγωγα εργοταμίνης (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη)
- ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη
- σιζαπρίδη
- δαποξετίνη
- δομπεριδόνη
- ναλοξεγκόλη
- λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5)
- σιλντεναφίλη - όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφίλη
- σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, λομιταπίδη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- δαβιγατράνη, τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συνιστάται τακτική αξιολόγηση της ιολογικής ανταπόκρισης. Σε συνθήκες έλλειψης ή απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης, πρέπει να γίνεται έλεγχος για ανάπτυξη ανοχής.

Το PREZISTA πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, θα πρέπει να συμβουλευθείτε κατάλληλα την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης πριν από την έναρξη της θεραπείας με PREZISTA.

Η αύξηση της δόσης της ριτοναβίρης από τη συνιστώμενη στην παράγραφο 4.2 δεν επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. Δεν συνιστάται η μεταβολή της δόσης της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης.

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Αυτή η πρωτεϊνική δέσμευση εξαρτάται από τη συγκέντρωση που είναι ενδεικτική για κορεσμό της δέσμευσης. Για το λόγο αυτό, δεν μπορεί να αποκλειστεί πρωτεϊνική εκτόπιση φαρμακευτικών προϊόντων που δεσμεύονται ισχυρά με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία – χορήγηση μία φορά την ημέρα
 Η χρήση PREZISTA σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνδυασμοί με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBRs) εκτός από ≥ 2 NRTIs δεν έχουν μελετηθεί στον πληθυσμό αυτό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με άλλους υποτύπους HIV-1 εκτός από B (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του PREZISTA δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή σωματικού βάρους μικρότερου των 15 kg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.3).

Κύηση

Το PREZISTA/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις έγκυες γυναίκες με συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες μπορεί να μειώσουν περαιτέρω την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη, με περίπου 90% μείωση των επιπέδων C_{min} (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα της κομπισιστάτης μειώνονται και ενδέχεται να μην παρέχουν επαρκή ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στη δαρουναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης HIV από τη μητέρα στο παιδί. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με PREZISTA/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PREZISTA/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η χορήγηση PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

Ηλικιωμένοι

Επειδή υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του PREZISTA σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, το PREZISTA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα της μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και των συνοδών νόσων ή άλλων θεραπειών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκαν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στο 0,4% των ασθενών, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονταν από πυρετό και/ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) και Σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σπάνια (< 0,1%) και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση. Το PREZISTA πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, γενικευμένη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, ηπατίτιδα και/ή ηωσινοφιλία.

Το εξάνθημα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία που λάμβαναν σχήματα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς PREZISTA (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η δαρουναβίρη περιέχει ένα τμήμα σουλφοναμίδης. Το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη σουλφοναμίδα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατίτιδα προκαλούμενη από φάρμακα (π.χ. οξεία ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα) έχει αναφερθεί με PREZISTA. Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκε ηπατίτιδα σε ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργούς ηπατίτιδας Β ή C, έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στις σχετικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με PREZISTA χρησιμοποιούμενου σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς

πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ή σε ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών της θεραπείας με PREZISTA χρησιμοποιούμενου σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεοεμφανισθείσας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής αύξησης των ηπατικών ενζύμων και/ή συμπτωμάτων όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατική ευαισθησία, ηπατομεγαλία) σε ασθενείς που λαμβάνουν PREZISTA σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να εξεταστεί άμεσα η αναστολή ή διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PREZISTA δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές και για το λόγο αυτό, το PREZISTA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Εξαιτίας μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης στο πλάσμα, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης για τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρυνθούν σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης. Για το λόγο αυτό, δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η κομπισιστάτη μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω της αναστολής της σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν η δαρουναβίρη χορηγείται μαζί με κομπισιστάτη σε ασθενείς, στους οποίους η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή των δόσεων των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 4.2 και ΠΧΠ κομπισιστάτης).

Αυτή τη στιγμή διατίθενται ανεπαρκή δεδομένα για τον προσδιορισμό του εάν η συγχωρήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και κομπισιστάτης σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με σχήματα που περιλαμβάνουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη χωρίς κομπισιστάτη.

Αιμοφιλικό ασθενείς

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου A και B, στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς της πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η αγωγή με αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμοφιλικό ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε

συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπειών του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οστεονέκρωση

Παρόλο που η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αισθανθούν πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία των αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τυπικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί κυρίως εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii* (προηγούμενα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες με PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης, έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση έρπη απλού και έρπη ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά την επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τις συνιστώμενες. Οι επιδράσεις στα συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί, ως εκ τούτου, να είναι υποεκτιμημένες και ενδέχεται να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας. Για πλήρεις πληροφορίες ως προς τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλέπε παράγραφο 4.5.

Ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και συγχρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές αγωγές

Η δαρουναβίρη έχει διαφορετικό προφίλ αλληλεπιδράσεων ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη:

- Η δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A: επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης και ισχυρών επαγωγών του CYP3A αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) και η ταυτόχρονη χρήση με ασθενείς έως μέτριους επαγωγείς του CYP3A δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριφαμπικίνη και φυτικά προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν έχει επαγωγική δράση σε ένζυμα ή πρωτεΐνες μεταφοράς (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση αλλαγής του ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη, ειδικά εάν οι δόσεις των τυχόν ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων έχουν τιτλοποιηθεί ή προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της χρήσης της ριτοναβίρης ως ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης του συγχρησιμοποιούμενου φαρμάκου σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C_{min} δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA,

τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα. Βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία PREZISTA 75 mg, 150 mg και 600 mg (βλέπε παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κολχικίνη και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp, βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA περιέχει μεθυλεστέρα παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219) ο οποίος μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

Το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με το εάν η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής. Οι συστάσεις που δίνονται για την ταυτόχρονη χρήση της δαρουναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται, επομένως, να διαφέρουν ανάλογα με το εάν η δαρουναβίρη ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4), και απαιτείται, επίσης, προσοχή κατά τη διάρκεια της πρώτης θεραπείας σε περίπτωση αλλαγής του ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη (ριτοναβίρη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής)

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A θα αναμένονταν να αυξήσουν την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα και, κατά συνέπεια, της δαρουναβίρης, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και πιθανή ανάπτυξη αντοχής (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι επαγωγείς του CYP3A που αντενδείκνυται περιλαμβάνουν π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο και λοπιναβίρη.

Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, κάτι το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν συνιστάται και απαιτείται προσοχή. Οι εν λόγω αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων που ακολουθεί (π.χ. ινδιναβίρη, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως κλοτριμαζόλη).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη (κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής)

Η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται από το CYP3A, και η συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A ενδέχεται, επομένως, να οδηγήσει σε υποθεραπευτική έκθεση στη δαρουναβίρη στο πλάσμα. Η δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A σε σχέση με τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη ριτοναβίρη: η συγχορήγηση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. υπερικό/βαλσαμόχορτο, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με ασθενείς έως μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, φλουτικαζόνη και μοξεντάντη) δεν συνιστάται (βλέπε πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Για τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, ισχύουν οι ίδιες συστάσεις ανεξάρτητα από το εάν η δαρουναβίρη ενισχύεται με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη (βλέπε την παραπάνω παράγραφο).

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη είναι αναστολείς των CYP3A, CYP2D6 και P-gp. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A και/ή το CYP2D6 ή μεταφέρονται από την P-gp μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, και αυτό να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ή την παράταση της θεραπευτικής τους δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με φάρμακα τα οποία έχουν ενεργό(ύς) μεταβολίτη(ες) που σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις αυτού(ών) του(ων) ενεργού(ών) μεταβολίτη(ων) στο πλάσμα που πιθανώς να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής τους δράσης (βλ. τον Πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία η αυξημένη συστηματική έκθεση συνδέεται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα (μικρός θεραπευτικός δείκτης) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν μία περίπου 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από το στόμα μία εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα. Για το λόγο αυτό, η δαρουναβίρη πρέπει να δίνεται μόνο σε συνδυασμό με ενισχυτικό παράγοντα της φαρμακοκινητικής (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Μία κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα κοκτέιλ φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 έδειξε μια αύξηση στην δραστηριότητα των CYP2C9 και CYP2C19 και αναστολή της δραστηριότητας του CYP2D6, παρουσία δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, που μπορεί να οφείλονται στην παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης. Η συγχορήγηση της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 (όπως η φλεκαϊνίδη, η προπαφενόνη και η μετοπρολόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη) και το CYP2C19 (όπως η μεθαδόνη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να μειώσει ή να βραχύνει τη θεραπευτική τους δράση.

Παρόλο που η δράση του CYP2C8 έχει μελετηθεί μόνο *in vitro*, η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C8 (όπως η πακλιταξέλη, η ροσιγκλιταζόνη, η ρεπαγκλινίδη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορεί να μειώσουν ή να βραχύνουν τη θεραπευτική τους δράση.

Η ριτοναβίρη αναστέλλει τους μεταφορείς P-γλυκοπρωτεΐνη, OATP1B1 και OATP1B3, και η συγχορήγηση με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, στατίνες και μοξεντάνη, βλέπε Πίνακα αλληλεπιδράσεων στη συνέχεια).

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με κομπισιστάτη

Οι συστάσεις για τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη επαρκούν, επίσης, για τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη κομπισιστάτη σε σχέση με τα υποστρώματα των CYP3A4, CYP2D6, P-γλυκοπρωτεΐνης, OATP1B1 και OATP1B3 (βλέπε αντενδείξεις και συστάσεις που παρουσιάζονται στην παραπάνω παράγραφο). Η κομπισιστάτη 150 mg όταν χορηγείται μαζί με δαρουναβίρη 800 mg μία φορά την ημέρα ενισχύει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της δαρουναβίρης με τρόπο ανάλογο της ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων (εμφανίζονται με # στον παρακάτω πίνακα) έχουν πραγματοποιηθεί σε μικρότερες από τις συνιστώμενες δόσεις της δαρουναβίρης ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία). Επομένως, οι επιδράσεις στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να υποεκτιμηθούν και ενδέχεται να ενδείκνυται η κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το αν η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη χρησιμοποιούνται ως ενισχυτικοί παράγοντες της φαρμακοκινητικής. Η δαρουναβίρη ενδέχεται επομένως να έχει διαφορετικές συστάσεις για ταυτόχρονη χρήση με άλλη φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το αν η ουσία ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη. Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις, εκτός και εάν αναφέρεται ειδικότερα. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και των αντιρετροϊκών και μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης του γεωμετρικού μέσου όρου το οποίο βρίσκεται εντός (\leftrightarrow), κάτω (\downarrow) ή άνω (\uparrow) του εύρους 80-125% (η μη προσδιοριζόμενη αναγράφεται ως “ND”).

Στον παρακάτω πίνακα, συγκεκριμενοποιείται ο ειδικός ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής όταν οι συστάσεις διαφέρουν. Όταν η σύσταση είναι ίδια για το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης ή κομπισιστάτης, χρησιμοποιείται ο όρος “ενισχυμένο PREZISTA”.

Ο παρακάτω κατάλογος παραδειγμάτων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων δεν είναι πλήρης και ως εκ τούτου θα πρέπει να συμβουλευτείτε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχωρηγείται με το PREZISTA για πληροφορίες σχετικά με την οδό του μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους δυνητικούς κινδύνους και συγκεκριμένα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά στη συγχωρήγηση.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα	Αλληλεπίδραση Μεταβολή γεωμετρικού μέσου όρου (%)	Συστάσεις που αφορούν στη συγχωρήγηση
ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ HIV		
Αναστολείς μεταφοράς αλύσου ιντεγκράσης		
Ντολουτεγκραβίρη	ντολουτεγκραβίρη AUC \downarrow 22% ντολουτεγκραβίρη C _{24h} \downarrow 38% ντολουτεγκραβίρη C _{max} \downarrow 11% δαρουναβίρη \leftrightarrow * *Χρησιμοποιώντας συγκρίσεις διασταυρούμενης μελέτης σε ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής	Το ενισχυμένο PREZISTA και η ντολουτεγκραβίρη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογή της δόσης.
Ραλτεγκραβίρη	Ορισμένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μέτρια μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.	Επί του παρόντος δεν φαίνεται να υπάρχει κλινικός συσχετισμός με την επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Το ενισχυμένο PREZISTA και η ραλτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Νουκλεοσιδική αναστολή της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)		
Διδανοσίνη 400 mg μία φορά την ημέρα	διδανοσίνη AUC ↓ 9% διδανοσίνη C _{min} ND διδανοσίνη C _{max} ↓ 16% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↔ δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το ενισχυμένο PREZISTA και η διδανοσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η διδανοσίνη πρέπει να χορηγείται σε άδειο στομάχι, συνεπώς πρέπει να χορηγείται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από τη λήψη του συνδυασμού ενισχυμένου PREZISTA με τροφή.
Δισοπροζιλική τενοφοβίρη 245 mg μία φορά την ημέρα‡	τενοφοβίρη AUC ↑ 22% τενοφοβίρη C _{min} ↑ 37% τενοφοβίρη C _{max} ↑ 24% #δαρουναβίρη AUC ↑ 21% #δαρουναβίρη C _{min} ↑ 24% #δαρουναβίρη C _{max} ↑ 16% (↑ τενοφοβίρης από τη δράση στη μεταφορά MDR-1 στα νεφρικά σωληνάρια)	Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν το ενισχυμένο PREZISTA χορηγείται σε συνδυασμό με δισοπροζιλική τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες. Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή της δόσης της δισοπροζιλικής τενοφοβίρης.
Εμτρισιταβίνη/ τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔ Τενοφοβίρη ↑	Η συνιστώμενη δόση εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται με ενισχυμένο PREZISTA.
Αβακαβίρη Εμτρισιταβίνη Λαμβουδίνη Σταβουδίνη Ζιδοβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς απέκκρισης των άλλων νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) ζιδοβουδίνη, εμτρισιταβίνη, σταβουδίνη, λαμβουδίνη, που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και της αβακαβίρης της οποίας ο μεταβολισμός δεν γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP450, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις για αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες και το ενισχυμένο PREZISTA.	Το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους NRTIs χωρίς προσαρμογή της δόσης. Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή της δόσης της εμτρισιταβίνης ή της λαμβουδίνης.

Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα	εφαβιρένζη AUC ↑ 21% εφαβιρένζη C _{min} ↑ 17% εφαβιρένζη C _{max} ↑ 15% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C _{min} ↓ 31% #δαρουναβίρη C _{max} ↓ 15% (↑ εφαβιρένζης από την αναστολή του CYP3A) (↓ δαρουναβίρης από την επαγωγή του CYP3A)	Μπορεί να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση για τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην εφαβιρένζη όταν το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δίνεται σε συνδυασμό με εφαβιρένζη. Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C _{min} δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συγχωρήγηση με το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ετραβιρίνη 100 mg δύο φορές την ημέρα	ετραβιρίνη AUC ↓ 37% ετραβιρίνη C _{min} ↓ 49% ετραβιρίνη C _{max} ↓ 32% δαρουναβίρη AUC ↑ 15% δαρουναβίρη C _{min} ↔ δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και ετραβιρίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η συγχωρήγηση με το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)
Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	νεβιραπίνη AUC ↑ 27% νεβιραπίνη C _{min} ↑ 47% νεβιραπίνη C _{max} ↑ 18% #οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα. (↑ νεβιραπίνης από την αναστολή του CYP3A)	Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και νεβιραπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η συγχωρήγηση με το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ριλπιβιρίνη 150 mg μία φορά την ημέρα	ρίλπιβιρίνη AUC ↑ 130% ρίλπιβιρίνη C _{min} ↑ 178% ρίλπιβιρίνη C _{max} ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 11% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το ενισχυμένο PREZISTA και η ρίλπιβιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – χωρίς επιπρόσθετη συγχορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης †		
<p>Αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>αταζαναβίρη AUC ↔ αταζαναβίρη C_{min} ↑ 52% αταζαναβίρη C_{max} ↓ 11% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p> <p>Αταζαναβίρη: σύγκριση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης 300/100 mg μία φορά την ημέρα έναντι αταζαναβίρης 300 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p> <p>Το PREZISTA συγχορηγούμενο με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχορήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).</p>
<p>Ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>ινδιναβίρη AUC ↑ 23% ινδιναβίρη C_{min} ↑ 125% ινδιναβίρη C_{max} ↔ #δαρουναβίρη AUC ↑ 24% #δαρουναβίρη C_{min} ↑ 44% #δαρουναβίρη C_{max} ↑ 11%</p> <p>Ινδιναβίρη: σύγκριση ινδιναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι ινδιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης, μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινδιναβίρης από τα 800 mg δύο φορές την ημέρα στα 600 mg δύο φορές την ημέρα, σε περίπτωση δυσανεξίας.</p> <p>Το PREZISTA συγχορηγούμενο με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχορήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).</p>
<p>Σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>#δαρουναβίρη AUC ↓ 26% #δαρουναβίρη C_{min} ↓ 42% #δαρουναβίρη C_{max} ↓ 17% σακουιναβίρη AUC ↓ 6% σακουιναβίρη C_{min} ↓ 18% σακουιναβίρη C_{max} ↓ 6%</p> <p>Σακουιναβίρη: σύγκριση σακουιναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι σακουιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>Δεν συνιστάται ο συνδυασμός του PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης με σακουιναβίρη.</p> <p>Το PREZISTA συγχορηγούμενο με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχορήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).</p>

Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – με συγχορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης[‡]		
<p>Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα</p> <p>Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 533/133,3 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>λοπιναβίρη AUC ↑ 9% λοπιναβίρη C_{min} ↑ 23% λοπιναβίρη C_{max} ↓ 2% δαρουναβίρη AUC ↓ 38%[‡] δαρουναβίρη C_{min} ↓ 51%[‡] δαρουναβίρη C_{max} ↓ 21%[‡] λοπιναβίρη AUC ↔ λοπιναβίρη C_{min} ↑ 13% λοπιναβίρη C_{max} ↑ 11% δαρουναβίρη AUC ↓ 41% δαρουναβίρη C_{min} ↓ 55% δαρουναβίρη C_{max} ↓ 21%</p> <p>[‡] βάσει των τιμών μη κανονικοποιημένης δόσης</p>	<p>Εξαιτίας μιας μείωσης στην έκθεση (AUC) της δαρουναβίρης κατά 40%, κατάλληλες δόσεις του συνδυασμού δεν έχουν καθιερωθεί. Για το λόγο αυτό, η ταυτόχρονη χρήση του ενισχυμένου PREZISTA με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5		
<p>Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>μαραβιρόκη AUC ↑ 305% μαραβιρόκη C_{min} ND μαραβιρόκη C_{max} ↑ 129% οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα.</p>	<p>Η δόση της μαραβιρόκης πρέπει να είναι 150 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχορηγείται με το ενισχυμένο PREZISTA.</p>
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
<p>Αλφουζοσίνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και αλφουζοσίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ		
<p>Αλφαιτανύλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της αλφαιτανύλης διαμεσολαβείται από το CYP3A και ενδέχεται λόγω αυτού να αναστέλλεται από το ενισχυμένο PREZISTA.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση με ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιτανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.</p>
ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
<p>Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Λιδοκαΐνη (συστηματική) Μεξιλετίνη Προπαφενόνη</p> <p>Αμιοδαρόνη Βεπριδΐλη Δρονεδαρόνη Ιβαμπραδΐνη Κινιδΐνη Ρανολαζΐνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A ή/και του CYP2D6)</p>	<p>Απαιτείται προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν είναι διαθέσιμες, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχορήγηση τους με ενισχυμένο PREZISTA.</p> <p>Η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και αμιοδαρόνης, βεπριδΐλης, δρονεδαρόνης, ιβαμπραδΐνης, κινιδΐνης ή ρανολαζΐνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>

Διγοξίνη 0,4 mg εφάπαξ δόση	διγοξίνη AUC ↑ 61% διγοξίνη C _{min} ND διγοξίνη C _{max} ↑ 29% (↑ διγοξίνης από πιθανή αναστολή της P-gp)	Δεδομένου ότι η διγοξίνη έχει μικρό θεραπευτικό δείκτη, συνιστάται να συνταγογραφείται αρχικά η μικρότερη δυνατή δόση της διγοξίνης σε περίπτωση που η διγοξίνη χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με ενισχυμένο PREZISTA. Η δόση της διγοξίνης πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή κλινική δράση ενώ ταυτόχρονα αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ		
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα	κλαριθρομυκίνη AUC ↑ 57% κλαριθρομυκίνη C _{min} ↑ 174% κλαριθρομυκίνη C _{max} ↑ 26% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C _{min} ↑ 1% #δαρουναβίρη C _{max} ↓ 17% οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη δεν ήταν ανιχνεύσιμες όταν συνδυάστηκαν με PREZISTA/ριτοναβίρη. (↑ κλαριθρομυκίνης από την αναστολή της CYP3A και πιθανά την αναστολή της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται με ενισχυμένο PREZISTA. Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κλαριθρομυκίνης όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση.
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ/ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ		
Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση του ενισχυμένου PREZISTA με αυτά τα αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού, το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp).	Η χρήση ενισχυμένου PREZISTA και αυτών των αντιπηκτικών δεν συνιστάται.
Δαβιγατράνη Τικαγρελόρη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση με ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Κλοπιδογρέλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, που μπορεί να μειώσει την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.	Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένο PREZISTA δεν συνιστάται. Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (πχ. πρασουγρέλη).
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης μπορεί να επηρεαστούν όταν συγχορηγείται με ενισχυμένο PREZISTA.	Συνιστάται η παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio/ INR) όταν η βαρφαρίνη συνδυάζεται με ενισχυμένο PREZISTA.

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη αναμένονται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)	Το PREZISTA συγχρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα. Η χρήση αυτών των φαρμάκων με PREZISTA/κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 45% καρβαμαζεπίνη C _{min} ↑ 54% καρβαμαζεπίνη C _{max} ↑ 43% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 15% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό PREZISTA/ριτοναβίρη. Εάν χρειαστεί να συνδυαστεί το PREZISTA/ριτοναβίρη με καρβαμαζεπίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την καρβαμαζεπίνη. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση της πρέπει να τιτλοποιείται για την επίτευξη επαρκούς ανταπόκρισης. Με βάση τα ευρήματα, ίσως να χρειαστεί μείωση της δόσης της καρβαμαζεπίνης κατά 25% έως 50% παρουσία του συνδυασμού PREZISTA/ριτοναβίρης. Η χρήση καρβαμαζεπίνης με PREZISTA συγχρηγούμενο με κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Κλοναζεπάμη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχρηγήηση ενισχυμένου PREZISTA με κλοναζεπάμη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχρηγήηση ενισχυμένου PREZISTA με κλοναζεπάμη.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
<p>Παροξετίνη 20 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Σερτραλίνη 50 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Αμιτριπτίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νοτριπτίνη Τραζοδόνη</p>	<p>παροξετίνη AUC ↓ 39% παροξετίνη C_{min} ↓ 37% παροξετίνη C_{max} ↓ 36% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔ σερτραλίνη AUC ↓ 49% σερτραλίνη C_{min} ↓ 49% σερτραλίνη C_{max} ↓ 44% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↓ 6% #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p> <p>Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα με PREZISTA/ριτοναβίρη, το PREZISTA/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A).</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένου PREZISTA και αυτών των αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού. (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A)</p>	<p>Εάν τα αντικαταθλιπτικά συγχωρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού βάσει της κλινικής αξιολόγησης της ανταπόκρισης στο αντικαταθλιπτικό. Επιπλέον, οι ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση αυτών των αντικαταθλιπτικών και ξεκινούν θεραπεία με ενισχυμένο PREZISTA, πρέπει να παρακολουθούνται για ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.</p> <p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση όταν συγχωρηγείται ενισχυμένο PREZISTA με αυτά τα αντικαταθλιπτικά και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντικαταθλιπτικού.</p>
ΑΝΤΙΑΙΑΒΗΤΙΚΑ		
Μετοφομίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μετοφομίνης στο πλάσμα. (αναστολή MATE1)	Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και η προσαρμογή της δόσης της μετοφομίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη. (δεν εφαρμόζεται για PREZISTA συγχωρηγούμενο με ριτοναβίρη).
ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ		
Δομπεριδόνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση δομπεριδόνης με ενισχυμένο PREZISTA αντενδείκνυται.
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Βορικοναζόλη	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχωρηγείται με PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη. (αναστολή των ενζύμων του CYP450)</p>	Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με ενισχυμένο PREZISTA εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.

Φλουκοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποζακοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αντιμυκητιασικών στο πλάσμα και η ποζακοναζόλη, η ισαβουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η φλουκοναζόλη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν απαιτείται συγχορήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.
Κλοτριμαζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη συστηματική χρήση της κλοτριμαζόλης με το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κλοτριμαζόλης στο πλάσμα. δαρουναβίρη AUC _{24h} ↑ 33% (βάσει πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής)	
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΑ		
Κολχικίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της κολχικίνης και του ενισχυμένου PREZISTA μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κολχικίνη. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)	Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία για τους οποίους απαιτείται θεραπεία με ενισχυμένο PREZISTA, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία η κολχικίνη με ενισχυμένο PREZISTA αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΟΝΟΣΙΑ		
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη 80/480 mg, 6 δόσεις τις ώρες 0, 8, 24, 36, 48, και 60	αρτεμεθέρη AUC ↓ 16% αρτεμεθέρη C _{min} ↔ αρτεμεθέρη C _{max} ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη AUC ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη C _{min} ↔ διϋδροαρτεμισινίνη C _{max} ↓ 18% λουμεφαντρίνη AUC ↑ 175% λουμεφαντρίνη C _{min} ↑ 126% λουμεφαντρίνη C _{max} ↑ 65% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 13% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Ο συνδυασμός του ενισχυμένου PREZISTA και της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές στη δόση, ωστόσο, λόγω της αύξησης στην έκθεση στη λουμεφαντρίνη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριφαπεντίνη και η ριφαμπικίνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A και έχει καταδειχθεί ότι προκαλούν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις άλλων αναστολέων πρωτεάσης οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής (επαγωγή του ενζύμου CYP450). Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση με αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με μικρή δόση ριτοναβίρης, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων με ριφαμπικίνη.	Ο συνδυασμός ριφαπεντίνης και ενισχυμένου PREZISTA δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης και του ενισχυμένου PREZISTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>ριφαμπουτίνη AUC** ↑ 55% ριφαμπουτίνη C_{min}** ↑ ND ριφαμπουτίνη C_{max}** ↔ δαρουναβίρη AUC ↑ 53% δαρουναβίρη C_{min} ↑ 68% δαρουναβίρη C_{max} ↑ 39% ** άθροισμα των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-<i>O</i>-δεσακετυλο μεταβολίτης)</p> <p>Η μελέτη αλληλεπίδρασης έδειξε μια συγκρίσιμη ημερήσια συστηματική έκθεση για τη ριφαμπουτίνη μεταξύ της θεραπείας με 300 mg μία φορά την ημέρα μόνο και με 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με περίπου 10 φορές αύξηση στην ημερήσια έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη 25-<i>O</i>- δεσακετυλριφαμπουτίνη. Επιπρόσθετα, η AUC του αθροίσματος των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-<i>O</i>-δεσακετυλο μεταβολίτης) ήταν αυξημένη κατά 1,6 φορές, ενώ η C_{max} παρέμεινε συγκρίσιμη. Δεν υπάρχουν δεδομένα σύγκρισης με τη δόση αναφοράς των 150 mg μία φορά την ημέρα.</p> <p>(Η ριφαμπουτίνη είναι ένας επαγωγέας και υπόστρωμα του CYP3A.) Μια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη παρατηρήθηκε όταν το PREZISTA συγχρηγούμενο με 100 mg ριτοναβίρης συγχρηγήθηκε με ριφαμπουτίνη (150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα).</p>	<p>Σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό με PREZISTA συγχρηγούμενο με ριτοναβίρη πρέπει να ακολουθείται μια μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης κατά 75% της συνήθους δόσης των 300 mg/ημέρα (δηλ. ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα) και αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη. Σε περίπτωση θεμάτων ασφάλειας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μια περαιτέρω αύξηση των δοσολογικών διαστημάτων της ριφαμπουτίνης και/ή παρακολούθηση των επιπέδων ριφαμπουτίνης. Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Βάσει του προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού PREZISTA/ριτοναβίρης, η αύξηση στην έκθεση σε δαρουναβίρη παρουσία ριφαμπουτίνης δεν εγγυάται μια προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό PREZISTA/ριτοναβίρη. Με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο, η μείωση αυτή της δόσης κατά 75% εφαρμόζεται επίσης εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ριφαμπουτίνη σε δόσεις διαφορετικές των 300 mg/ημέρα.</p> <p>Η συγχρηγήηση PREZISTA συγχρηγούμενου με κομπισιστάτη και ριφαμπουτίνη δεν συνιστάται.</p>
ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους Ιρινοτεκάνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA οδηγώντας σε δυνητικά αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία σχετίζονται συνήθως με αυτούς τους παραγόντες. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον συνδυασμό ενός εξ αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με το ενισχυμένο PREZISTA.</p> <p>Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους ή ιρινοτεκάνη και ενισχυμένο PREZISTA δεν συνιστάται.</p>

ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα (βλέπε παράγραφο 4.3).
Περφεναζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A, του CYP2D6 και/ή της P-gp)	Μπορεί να χρειαστεί μία μείωση της δόσης για αυτά τα φάρμακα όταν συγχρησιμοποιούνται με ενισχυμένο PREZISTA. Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και λουρασιδόνης, πιμοζίδης ή σερτινδόλης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ		
Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμολόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των β-αποκλειστών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχρήγηση ενισχυμένου PREZISTA με β-αποκλειστές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης β-αποκλειστών.
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με ενισχυμένο PREZISTA.

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης)	<p>Φλουτικαζόνη: σε μια κλινική μελέτη κατά την οποία καψάκια ριτοναβίρης 100 mg, χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα συγχρηγήθηκαν με 50 μg ενδορινικά χορηγούμενης προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές την ημέρα) για 7 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, οι συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ αντίθετως τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82 - 89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να είναι αναμενόμενες όταν η φλουτικαζόνη εισπνέεται. Οι συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορινικά χορηγούμενη φλουτικαζόνη. Οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα είναι ακόμα άγνωστες.</p> <p>Άλλα κορτικοστεροειδή: Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί όταν συγχρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένου PREZISTA και κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. προπιονική φλουτικαζόνη ή άλλα εισπνεόμενα ή ενδορινικά κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Η συγχρηγή με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δε συνιστάται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή αντισταθμίζει τον κίνδυνο, και σε αυτήν την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση άλλων κορτικοστεροειδών που εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. ενδορινικά χορηγούμενη ή εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.</p>
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)	Δεν έχει μελετηθεί. Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συστηματική δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με ενισχυμένο PREZISTA.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΛΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ		
Μποξεντάνη	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της μποξεντάνης και του ενισχυμένου PREZISTA μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μποξεντάνης στο πλάσμα.</p> <p>Η μποξεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)</p>	<p>Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθείται η ανεκτικότητα του ασθενούς στη μποξεντάνη.</p> <p>Η συγχρηγή PREZISTA με κομπισιστάτη και μποξεντάνη δεν συνιστάται.</p>
ΑΝΤΪΪΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)		
NS3-4A αναστολείς πρωτεάσης		
Ελμπασβίρη/ γκραζοπρεβίρη	Το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στην γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του CYP3A και του OATP1B)	Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένου PREZISTA και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γκλεκαπρεβίρη/ πιμπρεντασβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη. (αναστολή των P-gp, BCRP και/ή OATP1B1/3)	Δεν συνιστάται η συγχρόνηση ενισχυμένου PREZISTA με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Υπερικό/ Βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)	Δεν έχει μελετηθεί. Το υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>) αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ή των ενισχυτικών αυτής παραγόντων της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP450)	Το ενισχυμένο PREZISTA δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν το υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>) (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη υπερικό/βαλσαμόχορτο, διακόψτε το υπερικό/βαλσαμόχορτο και εάν είναι δυνατό ελέγξτε τα ιικά επίπεδα. Η έκθεση σε δαρουναβίρη (και επίσης η έκθεση σε ριτοναβίρη) μπορεί να αυξηθεί με τη διακοπή του υπερικού/βαλσαμόχορτου. Η επαγωγική δράση μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το υπερικό/βαλσαμόχορτο.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ HMG Co-A		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αναμένονται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχωρηθούν με ενισχυμένο PREZISTA. (αναστολή του CYP3A)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης ή σιμβαστατίνης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση του ενισχυμένου PREZISTA με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ατορβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ατορβαστατίνη AUC ↑ 3-4 φορές ατορβαστατίνη C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 φορές ατορβαστατίνη C _{max} ↑ ≈ 2 φορές #δαρουναβίρη/ριτοναβίρη ατορβαστατίνη AUC ↑ 290% ^Ω ατορβαστατίνη C _{max} ↑ 319% ^Ω ατορβαστατίνη C _{min} ND ^Ω ^Ω με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg	Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση ατορβαστατίνης και ενισχυμένου PREZISTA, συνιστάται η έναρξη με δόση ατορβαστατίνης 10 mg μία φορά την ημέρα. Μια σταδιακή αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.
Πραβαστατίνη 40 mg εφάπαξ δόση	πραβαστατίνη AUC ↑ 81% [¶] πραβαστατίνη C _{min} ND πραβαστατίνη C _{max} ↑ 63% [¶] παρατηρήθηκε αύξηση έως και 5 φορές σε μια περιορισμένη υποομάδα ασθενών	Όταν απαιτείται χορήγηση πραβαστατίνης και ενισχυμένου PREZISTA, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση πραβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
Ροσουβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ροσουβαστατίνη AUC ↑ 48% ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 144% με βάση δημοσιευμένα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη ροσουβαστατίνη AUC ↑ 93% [§] ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 277% [§] ροσουβαστατίνη C _{min} ND [§] [§] με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg	Όταν απαιτείται χορήγηση ροσουβαστατίνης και ενισχυμένου PREZISTA, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση ροσουβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη όταν συγχωρηθούνται. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχωρήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η₂-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	[#] δαρουναβίρη AUC ↔ [#] δαρουναβίρη C _{min} ↔ [#] δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να συγχωρηγηθεί με ανταγωνιστές των Η ₂ -υποδοχέων χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους Εβερόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί. Η έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά θα αυξηθεί όταν συγχωρηθούνται με ενισχυμένο PREZISTA. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και ενισχυμένο PREZISTA δεν συνιστάται.
ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ		
Σαλμετερόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και του ενισχυμένου PREZISTA δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων παράτασης του διαστήματος QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Μεθαδόνη η εξατομικευμένη δόση ποικίλει από 55 mg έως 150 mg μία φορά την ημέρα	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C _{min} ↓ 15% R(-) μεθαδόνη C _{max} ↓ 24% Αντίθετα, το PREZISTA/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης στο πλάσμα (βλέπε ΠΧΠ της κομπισιστάτης).	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της μεθαδόνης όταν ξεκινά η συγχωρήγηση με το ενισχυμένο PREZISTA. Παρόλα αυτά, μπορεί να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης μεθαδόνης όταν συγχωρηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε μερικούς ασθενείς.
Βουπρενορφίνη/ ναλοξόνη 8/2 mg–16/4 mg μία φορά την ημέρα	βουπρενορφίνη AUC ↓ 11% βουπρενορφίνη C _{min} ↔ βουπρενορφίνη C _{max} ↓ 8% νορ- βουπρενορφίνη AUC ↑ 46% νορ- βουπρενορφίνη C _{min} ↑ 71% νορ- βουπρενορφίνη C _{max} ↑ 36% ναλοξόνη AUC ↔ ναλοξόνη C _{min} ND ναλοξόνη C _{max} ↔	Η κλινική συσχέτιση της αύξησης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νορ- βουπρενορφίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Μπορεί να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχωρηγείται με ενισχυμένο PREZISTA, αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Φαιντανύλη Οξικωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση ενισχυμένου PREZISTA με αυτά τα αναλγητικά.

ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ		
<p>Δροσπιρενόνη Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg μία φορά την ημέρα)</p> <p>Αιθινυλοιστραδιόλη Νορεθινδρόνη 35 μg/1 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>δροσπιρενόνη AUC ↑ 58%^ε δροσπιρενόνη C_{min} ND^ε δροσπιρενόνη C_{max} ↑ 15%^ε αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 30%^ε αιθινυλοιστραδιόλη C_{min} ND^ε αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} ↓ 14%^ε ^ε με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη</p> <p>αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 44%^β αιθινυλοιστραδιόλη C_{min} ↓ 62%^β αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} ↓ 32%^β νορεθινδρόνη AUC ↓ 14%^β νορεθινδρόνη C_{min} ↓ 30%^β νορεθινδρόνη C_{max} ↔^β ^β με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη</p>	<p>Όταν το PREZISTA συγχωρηγείται με ένα προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυνητικής εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.</p> <p>Συνιστώνται εναλλακτικές ή πρόσθετες αντισυλληπτικές μέθοδοι όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχωρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων.</p>
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ		
Ναλοξεγκόλη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση ενισχυμένου PREZISTA και ναλοξεγκόλης αντενδείκνυται.
ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
<p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας</p> <p>Αβαναφίλη Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη Βαρδεναφίλη</p>	<p>Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης[#], παρατηρήθηκε συγκρίσιμη συστηματική έκθεση στη σιλντεναφίλη με χορήγηση εφάπαξ δόσης σιλντεναφίλης 100 mg μόνο και χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg σιλντεναφίλης σε συγχωρήγηση με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Ο συνδυασμός αβαναφίλης και ενισχυμένου PREZISTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ενισχυμένο PREZISTA θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση του ενισχυμένου PREZISTA με σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη ή τανταλαφίλη, συνιστάται η εφάπαξ δόση της σιλντεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 25 mg σε 48 ώρες, η εφάπαξ δόση της βαρδεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg σε 72 ώρες ή η εφάπαξ δόση της τανταλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.</p>

<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και του ενισχυμένου PREZISTA μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλντεναφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συγχορήγηση με ενισχυμένο PREZISTA. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με σιλντεναφίλη (συμπεριλαμβανομένων οπτικών διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής). Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και σιλντεναφίλης όταν αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με ενισχυμένο PREZISTA.</p>
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
<p>Ομεπραζόλη 20 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p>	<p>Το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>
ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
<p>Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη</p> <p>Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Τα κατασταλτικά/υπνωτικά μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A. Η συγχορήγηση με ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεδομένα από ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μια πιθανή αύξηση στα επίπεδα της μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές.</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με αυτά τα κατασταλτικά/υπνωτικά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χαμηλότερης δόσης των κατασταλτικών/υπνωτικών.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με ενισχυμένο PREZISTA, κάτι τέτοιο θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU) ή σε παρόμοιες συνθήκες, οι οποίες διασφαλίζουν στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλο ιατρικό χειρισμό σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά όταν χορηγούνται περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.</p> <p>Ενισχυμένο PREZISTA με τριαζολάμη ή από στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΡΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ		
<p>Δαποξετίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με δαποξετίνη αντενδείκνυται.</p>

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ		
Φεσοτεροδίνη Σολιφενασίνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Χρήση με προσοχή. Παρακολουθήστε τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης, μπορεί να είναι απαραίτητη μείωση της δόσης της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης.

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τη συνιστώμενη ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία).

† Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης του PREZISTA με 100 mg ριτοναβίρης και οποιουδήποτε άλλου HIV PI (π.χ. φοσαμπρεναβίρη και τυπραναβίρη) δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με HIV. Σύμφωνα με τις ισχύουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, γενικά δεν συνιστάται η διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης.

‡ Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ως γενικός κανόνας, όταν λαμβάνεται η απόφαση να χρησιμοποιηθούν αντιρετροϊκοί παράγοντες για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια για να μειωθεί ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από πειραματόζωα καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για την έκβαση της κύησης με δαρουναβίρη σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο.

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 5.2), η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του HIV στο παιδί. Η θεραπεία με PREZISTA/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PREZISTA/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο γάλα και σε υψηλά επίπεδα (1.000 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε τοξικότητα. Εξαιτίας της πιθανότητας μετάδοσης του HIV και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να λάβουν οδηγίες να μη θηλάσουν κάτω από οποιαδήποτε κατάσταση, εάν λαμβάνουν PREZISTA.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για τη δράση της δαρουναβίρης στη γονιμότητα. Δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα σε αρουραίους με θεραπεία δαρουναβίρης (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PREZISTA σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αγωγές που περιείχαν PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν εκτιμάται η ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=2.613 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία οι οποίοι άρχισαν θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα), 51,3% των ατόμων εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συνολική μέση διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς ήταν 95,3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές είναι διάρροια, ναυτία, εξάνθημα, κεφαλαλγία και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, θρομβοπενία, οστεονέκρωση, διάρροια, ηπατίτιδα και πυρεξία.

Στην ανάλυση των 96 εβδομάδων, το προφίλ ασφάλειας του PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία ήταν παρόμοιο με το προφίλ που διαπιστώθηκε με PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, εκτός από τη ναυτία που παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία. Αυτό χαρακτηριζόταν από ναυτία ήπιας έντασης. Δεν εντοπίστηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας στην ανάλυση των 192 εβδομάδων σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία, στους οποίους η μέση διάρκεια θεραπείας με PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα ήταν 162,5 εβδομάδες.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής Φάσης III GS-US-216-130 με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη (N=313 άτομα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και άτομα με εμπειρία στη θεραπεία), το 66,5% των ατόμων εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν οι 58,4 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν η διάρροια (28%), η ναυτία (23%) και το εξάνθημα (16%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερευαισθησία (σε φάρμακο), το φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, το εξάνθημα και ο έμετος.

Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	
όχι συχνές	έρπης απλός
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία
σπάνιες	αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος

<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία
όχι συχνές	ουρική αρθρίτιδα, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, υπεργλυκαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη, μειωμένη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογονάση του αίματος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	αϋπνία
όχι συχνές	κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, διαταραχή ύπνου, ανώμαλα όνειρα, εφιάλτες, μειωμένη γενετήσια ορμή
σπάνιες	συγχυτική κατάσταση, μεταβολή διάθεσης, ανησυχία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
συχνές	κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη
όχι συχνές	λήθαργος, παραισθησία, υπαισθησία, δυσγευσία, διαταραχή στην προσοχή, δυσλειτουργία της μνήμης, υπνηλία
σπάνιες	συγκοπή, σπασμοί, αγευσία, διαταραχή του ρυθμού του ύπνου
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπεραιμία του επιπεφυκότα, ξηροφθαλμία
σπάνιες	οπτική διαταραχή
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
όχι συχνές	ίλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ταχυκαρδία
σπάνιες	οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπέρταση, έξαψη
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	
όχι συχνές	δύσπνοια, βήχας, επίσταξη, ερεθισμός του λαιμού
σπάνιες	ρινόρροια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια
συχνές	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, αυξημένη αμυλάση αίματος, δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός

όχι συχνές	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αφθώδης στοματίτιδα, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, αυξημένη λιπάση, ερυγή, στοματική δυσαισθησία
σπάνιες	στοματίτιδα, αιματέμεση, χειλίτιδα, ξηρά χείλη, επίχριστη γλώσσα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση
όχι συχνές	ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατομεγαλία, αυξημένη τρανσαμινάση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες και κνησμώδες εξάνθημα), κνησμός
όχι συχνές	αγγειοοίδημα, γενικευμένο εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, έκζεμα, ερύθημα, υπερίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, αλωπεκία, ακμή, ξηροδερμία, μελάγχρωση των νυχιών
σπάνιες	DRESS, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, βλάβη δέρματος, ξηροδερμία
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
όχι συχνές	μυαλγία, οστεονέκρωση, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, άλγος σε άκρο, οστεοπόρωση, αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση του αίματος
σπάνιες	μυοσκελετική δυσκαμψία, αρθρίτιδα, δυσκαμψία των αρθρώσεων
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
όχι συχνές	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, πρωτεϊνουρία, χολερυθρινουρία, δυσουρία, νυκτουρία, αυξημένη ποσότητα ούρων
σπάνιες	μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	εξασθένιση, κόπωση
όχι συχνές	πυρεξία, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση θερμού, ευερεθιστότητα, άλγος
σπάνιες	ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση, ξήρωση

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε ενήλικες ασθενείς

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με MedDRA Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
συχνές	υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	ανορεξία, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερλιπιδαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	ανώμαλα όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία
συχνές	έμετος, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, μετεωρισμός, αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα
όχι συχνές	οξεία παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα
όχι συχνές	ηπατίτιδα*, κυτταρολυτική ηπατίτιδα*
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
πολύ συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες, κνησμώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα και αλλεργική δερματίτιδα)
συχνές	αγγειοοίδημα, κνησμός, κνίδωση
σπάνιες	αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, σύνδρομο Stevens-Johnson*
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση*
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
συχνές	μυαλγία
όχι συχνές	οστεονέκρωση*
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	γυναικομαστία*
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	κόπωση
όχι συχνές	εξασθένιση

<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος

* αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου δεν έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία από κλινικές δοκιμές με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη αλλά έχουν σημειωθεί κατά τη θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη και ενδέχεται να αναμένονται επίσης με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Σε κλινικές μελέτες, το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο έως μέτριο, συχνά εμφανιζόταν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας και αποκαθίστατο με τη συνέχιση της χορήγησης. Σε περιπτώσεις σοβαρής δερματικής αντίδρασης βλέπε την προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4. Σε μία μελέτη ενός σκέλους, η οποία διερεύνησε τα 800 mg δαρουναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα και άλλα αντιρετροϊκά, το 2,2% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω εξανθήματος.

Κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος ανάπτυξης της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία, εξάνθημα, ασχέτως υπαιτιότητας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με σχήματα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς PREZISTA/ριτοναβίρη. Το εξάνθημα που θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι ήταν φαρμακοεξαρτώμενο παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που προσαρμόστηκαν στην έκθεση (όλων των αιτιολογιών) ήταν 10,9, 4,2, και 3,8 ανά 100 ανθρωπόετη, αντίστοιχα, και για το φαρμακοεξαρτώμενο εξάνθημα ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ανθρωπόετη, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετικές διαταραχές

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα, και σπάνια ραβδομύολυση έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία σε αιμοφιλικούς ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς αναστολείς της πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του PREZISTA με ριτοναβίρη σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στην ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας στις 48 εβδομάδες από τρεις δοκιμές Φάσης II. Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι πληθυσμοί ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1):

- 80 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία ηλικίας από 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg που έλαβαν δισκία PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 21 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg (16 συμμετέχοντες από 15 kg έως < 20 kg) που έλαβαν πόσιμο εναιώρημα PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 12 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg οι οποίοι έλαβαν δισκία PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συνολικά, το προφίλ της ασφάλειας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό.

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του PREZISTA με κομπισιστάτη σε παιδιατρικούς ασθενείς πραγματοποιήθηκε σε εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg μέσω της κλινικής δοκιμής GS-US-216-0128 (ιολογικά κατασταλαμένοι ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, N = 7). Από τις αναλύσεις της ασφάλειας αυτής της μελέτης σε εφήβους συμμετέχοντες δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφάλειας σε σύγκριση με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης σε ενήλικες συμμετέχοντες.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C

Ανάμεσα σε 1.968 ασθενείς που είχαν εμπειρία με θεραπεία που ελάμβαναν PREZISTA συγχρηγούμενο με ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα, 236 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη ηπατίτιδας B ή C. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν κατά την εισαγωγή στη θεραπεία και προερχόμενες από τη θεραπεία αυξήσεις ηπατικής τρανσαμινάσης σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία με PREZISTA συγχρηγούμενο με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Έχουν χορηγηθεί μεμονωμένες δόσεις έως και 3.200 mg δαρουναβίρης ως πόσιμο διάλυμα μόνη της και έως και 1.600 mg δαρουναβίρης σε μορφή δισκίων σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές χωρίς δυσμενείς συμπτωματικές επιδράσεις.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με PREZISTA. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με PREZISTA αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Επειδή η δαρουναβίρη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό στις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοκάθαρση να είναι ωφέλιμη στη σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE10.

Μηχανισμός δράσης

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του διμερισμού και της καταλυτικής δράσης της πρωτεάσης HIV-1 (K_D 4,5 x 10⁻¹²M). Αναστέλλει εκλεκτικά τη σχάση των κωδικοποιημένων από τον HIV Gag-Pol πολυπρωτεϊνών στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα, αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο το σχηματισμό ώριμων μολυσματικών σωματίων του ιού.

Αντιϊκή δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη παρουσιάζει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T-κυττάρων, σε μονοκύρηνα κύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα με διάμεσες τιμές EC₅₀ που κυμαίνονται από 1,2 έως 8,5 nM (0,7 έως 5,0 ng/ml). Η δαρουναβίρη εμφανίζει αντιϊκή δραστηριότητα *in vitro* έναντι ευρέως φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) και της ομάδας O με τιμές EC₅₀ να κυμαίνονται από < 0,1 έως 4,3 nM.

Αυτές οι τιμές EC₅₀ είναι πολύ μικρότερες του 50% της συγκέντρωσης κυτταρικής τοξικότητας που κυμαίνεται από 87 μM έως > 100 μM.

Αντοχή

Η *in vitro* επιλογή ιών ανθεκτικών στη δαρουναβίρη από τον αρχέγονο τύπο HIV-1 ήταν παρατεταμένη (> 3 έτη). Οι επιλεγμένοι ιοί ήταν ανίκανοι να αναπτυχθούν παρουσία συγκεντρώσεων δαρουναβίρης άνω των 400 nM. Επιλεγμένοι ιοί σε αυτές τις συνθήκες και οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη (εύρος: 23 - 50-φορές) παρουσίασαν 2 έως 4 υποκαταστάσεις αμινοξέων στο γονίδιο της πρωτεάσης. Η μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη των ιών που αναδείχθηκαν από το πείραμα επιλογής δεν μπορούσε να εξηγηθεί από την εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων της πρωτεάσης.

Τα δεδομένα κλινικών δοκιμών από ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (μελέτη TITAN και συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών POWER 1, 2 και 3 και των μελετών DUET 1 και 2) έδειξαν ότι η ιολογική ανταπόκριση στο PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης μειώθηκε όταν 3 ή περισσότερες Μεταλλάξεις Σχετιζόμενες με Ανθεκτικότητα (RAMs) της δαρουναβίρης (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V και L89V) ήταν παρούσες κατά την έναρξη ή όταν αυτές αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αυξανόμενη πολλαπλάσια μεταβολή της αρχικής τιμής της δαρουναβίρης στην EC₅₀ (Fold Change, FC) σχετίστηκε με μειούμενη ιολογική ανταπόκριση. Αναγνωρίστηκαν μια κατώτερη και ανώτερη κλινική διακοπή των 10 και 40. Τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC ≤ 10 κατά την έναρξη είναι ευαίσθητα, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC > 10 έως 40 έχουν μειωμένη ευαισθησία, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC > 40 είναι ανθεκτικά (βλέπε Κλινικά αποτελέσματα).

Οι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που έπαιρναν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία μέσω υποτροπής, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι στην τιπραναβίρη στην έναρξη, παρέμειναν ευαίσθητοι στην τιπραναβίρη μετά τη θεραπεία, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Οι χαμηλότεροι ρυθμοί εμφάνισης ανθεκτικού ιού HIV παρατηρούνται σε ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενη εμπειρία από θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά δαρουναβίρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη των μεταλλάξεων πρωτεάσης HIV-1 και την απώλεια της ευαισθησίας στους αναστολείς της πρωτεάσης (PI) σε ιολογικές αποτυχίες στα τελικά σημεία των μελετών *ARTEMIS*, *ODIN* και *TITAN*.

	ARTEMIS 192 Εβδομάδες	ODIN 48 Εβδομάδες		TITAN 48 Εβδομάδες
	PREZISTA/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	PREZISTA/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=294	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=296	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=298
Συνολικός αριθμός ιολογικών αποτυχιών ^α , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Ασθενείς που υποτροπίασαν	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ασθενείς που δεν κατεστάλησαν ποτέ	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Αριθμός ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους γονότυπους στην έναρξη/στο τέλος της θεραπείας, που ανέπτυξαν μεταλλάξεις ^β στο τελικό σημείο, n/N				
Κύριες (μειζονες) μεταλλάξεις PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Αριθμός ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους φαινότυπους στην έναρξη/στο τέλος της θεραπείας, που έδειξαν απώλεια της ευαισθησίας σε αναστολείς της πρωτεάσης (PI) στο τελικό σημείο σε σχέση με την έναρξη, n/N				
Αναστολέας πρωτεάσης (PI)				
δαρουναβίρη	0/39	1/58	0/41	3/26
αμπρεναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/22
αταζαναβίρη	0/39	2/56	0/40	0/22
ινδιναβίρη	0/39	2/57	0/40	1/24
λοπιναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/23
σακουιναβίρη	0/39	0/56	0/40	0/22
τιπραναβίρη	0/39	0/58	0/41	1/25

^α Αλγόριθμος TLOVR censored χωρίς ιολογική αποτυχία βασισμένος σε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, εκτός από τη μελέτη *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml)

^β κατάλογοι IAS-USA

Χαμηλά ποσοστά ανάπτυξης ανθεκτικών HIV-1 ιών παρατηρήθηκαν σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, και σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς RAMs δαρουναβίρης που έλαβαν δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη των μεταλλάξεων της πρωτεάσης του HIV-1 και της αντοχής στους PIs σε ιολογικές αποτυχίες στο καταληκτικό σημείο της δοκιμής GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48 Εβδομάδες	
	Άτομα χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα N=295	Άτομα με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα N=18
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία ^α και δεδομένα γονότυπου που αναπτύσσει μεταλλάξεις ^β στο καταληκτικό σημείο, n/N		
Κύριες (μειζονες) μεταλλάξεις PI	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7

Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία ^α και δεδομένα φαινότυπου που αναπτύσσει αντοχή στους PIs στο καταληκτικό σημείο ^γ , n/N		
HIV PI		
δαρουναβίρη	0/8	0/7
αμπρεναβίρη	0/8	0/7
αταζαναβίρη	0/8	0/7
ινδιναβίρη	0/8	0/7
λοπιναβίρη	0/8	0/7
σακουιναβίρη	0/8	0/7
τιπραναβίρη	0/8	0/7

^α Η ιολογική αποτυχία ορίστηκε ως: δεν έχει σημειωθεί ποτέ καταστολή: επιβεβαιωμένη μείωση HIV-1 RNA < 1 log₁₀ από την αρχική τιμή και ≥ 50 αντίγραφα/ml στην εβδομάδα-8, επανεμφάνιση: HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ακολουθούμενα από επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV-1 RNA έως ≥ 400 αντίγραφα/ml ή επιβεβαιωμένη αύξηση > 1 log₁₀ HIV-1 RNA από το ναδίρ, διακοπές με HIV-1 RNA ≥ 400 αντίγραφα/ml στην τελευταία επίσκεψη

^β Κατάλογοι IAS-USA

^γ Στη δοκιμή GS-US216-130 ο αρχικός φαινότυπος δεν ήταν διαθέσιμος

Διασταυρούμενη αντοχή

Η τιμή FC της δαρουναβίρης ήταν μικρότερη του 10 για το 90% των 3.309 κλινικά απομονωθέντων στελεχών που ήταν ανθεκτικά στην αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και/ή στην τιπραναβίρη, καταδεικνύοντας ότι οι ιοί που έχουν αντοχή στους περισσότερους PIs, παραμένουν ευαίσθητοι στη δαρουναβίρη.

Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής ARTEMIS δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντοχή με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης (PIs). Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής GS-US-216-130 δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντοχή με άλλους HIV PIs.

Κλινικά αποτελέσματα

Η ενισχυτική δράση της φαρμακοκινητικής της κομπισιστάτης στη δαρουναβίρη αξιολογήθηκε σε μία μελέτη Φάσης I σε υγιή άτομα, στα οποία χορηγήθηκε δαρουναβίρη 800 mg είτε με κομπισιστάτη στα 150 mg είτε με ριτοναβίρη στα 100 mg μία φορά την ημέρα. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθερής κατάστασης της δαρουναβίρης ήταν συγκρίσιμες όταν ενισχύθηκε με κομπισιστάτη έναντι ριτοναβίρης. Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Ενήλικες ασθενείς

Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρηγούμενης με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία και ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία

Η δοκιμή GS-US-216-130 είναι μία ενός σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή φάσης III, η οποία αξιολογεί τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης με κομπισιστάτη σε 313 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 (295 ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία και 18 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία). Οι εν λόγω ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα όπου το σχήμα υποβάθρου επελέγη από τον ερευνητή και αποτελούνταν από 2 δραστικά NRTIs.

Οι προσβεβλημένοι από HIV-1 ασθενείς, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για αυτή τη δοκιμή υποβλήθηκαν σε προκαταρκτικό έλεγχο του γονότυπου, ο οποίος δεν έδειξε RAM δαρουναβίρης και HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 1.000 αντίγραφα/ml. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων από τη δοκιμή GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Εκβάσεις στην Εβδομάδα 48</i>	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg q.d. + OBR N = 295	Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg q.d. + OBR N = 18	Όλοι οι ασθενείς δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg q.d. + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
μέση μεταβολή HIV-1 RNA log από την αρχική εκτίμηση (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την αρχική εκτίμηση ^β	+174	+102	+170

^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

^β Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

Αποτελεσματικότητα του PREZISTA 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρησιμοποιούμενου με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας του PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα βασίζονται στις αναλύσεις των δεδομένων των 192 εβδομάδων από την τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη ανοικτού σχεδιασμού μελέτη Φάσης III *ARTEMIS* σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 χωρίς προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που συνέκρινε το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα (χορηγούμενων σε σχήμα είτε δύο φορές την ημέρα είτε μία φορά την ημέρα). Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε σταθερή αγωγή υποβάθρου που αποτελείτο από φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα και εμτρισιταμπίνη 200 mg μία φορά την ημέρα.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις αναλύσεις των 48 και των 96 εβδομάδων από τη δοκιμή *ARTEMIS*:

<i>Αποτελέσματα</i>	ARTEMIS					
	48 Εβδομάδες ^α			96 Εβδομάδες ^β		
	PREZISTA / ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N=346	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)	PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N=346	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^γ Όλοι οι ασθενείς	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5, 11,2) ^δ	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7, 14,7) ^δ
Με αρχικό HIV-RNA < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2, 7,9) ^δ	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3, 13,0) ^δ
Με αρχικό HIV-RNA ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6, 24,1) ^δ	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9, 25,3) ^δ
Με αρχικό αριθμό κυττάρων CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8, 19,2) ^δ	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5, 24,2) ^δ

Με αρχικό αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6, 9,2) ^δ	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3, 12,2) ^δ
διάμεση μεταβολή αριθμού κυττάρων από την έναρξη CD4+ (x 10 ⁶ /l) ^ε	137	141		171	188	

^α Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις της εβδομάδας 48

^β Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις της εβδομάδας 96

^γ Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

^δ Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

^ε Όσοι δεν ολοκλήρωσαν δεν μπορούν να καταλογιστούν: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται με μεταβολή που αντιστοιχεί σε 0

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/ml, καταδείχθηκε (με το προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό Intent-To-Treat (ITT) όσο και για τον πληθυσμό On Protocol (OP) στις αναλύσεις των 48 εβδομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν στις αναλύσεις δεδομένων των 96 εβδομάδων θεραπείας στη δοκιμή ARTEMIS. Τα αποτελέσματα αυτά διατηρήθηκαν έως και για 192 εβδομάδες θεραπείας στη δοκιμή ARTEMIS.

Αποτελεσματικότητα του PREZISTA 600 mg δύο φορές την ημέρα συγχρηγούμενο με 100 mg

ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας του PREZISTA συγχρηγούμενου με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία βασίζονται στην ανάλυση των 96 εβδομάδων της μελέτης Φάσης III TITAN σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν έχουν λάβει ξανά λοπιναβίρη, στην ανάλυση των 48 εβδομάδων της μελέτης φάσης III ODIN σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν είχαν DRV-RAMs και στις αναλύσεις των δεδομένων των 96 εβδομάδων από τις μελέτες Φάσης IIb POWER 1 και 2 σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και υψηλό επίπεδο αντοχής σε PI.

Η TITAN είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη ανοικτή μελέτη Φάσης III που συγκρίνει το PREZISTA σε συγχρήγηση με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/100 mg δύο φορές την ημέρα) σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που έχουν προσβληθεί από HIV-1 και δεν έχουν λάβει ξανά λοπιναβίρη. Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε Βέλτιστη Αγωγή Υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBR) που αποτελείται από τουλάχιστον 2 αντιρετροϊκά (NRTIs με ή χωρίς NNRTIs).

Ο παρακάτω πίνακας εμφανίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την ανάλυση των 48 εβδομάδων στη μελέτη TITAN.

TITAN			
Αποτελέσματα	PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=298	Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=297	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9, 18,1) ^β
διάμεση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την έναρξη (x 10 ⁶ /l) ^γ	88	81	

- ^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR
^β Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση
^γ NC=F

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία των 48 εβδομάδων με PREZISTA/ριτοναβίρη, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα < 400 και < 50 αντίγραφα/ml, αποδείχθηκε (στο προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό ITT όσο και για τον πληθυσμό OP. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από τα δεδομένα των αναλύσεων των 96 εβδομάδων θεραπείας στη μελέτη TITAN, με το 60,4% των ασθενών της ομάδας του PREZISTA/ριτοναβίρη να έχουν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 96 σε σύγκριση με το 55,2% της ομάδας της λοπιναβίρης/ριτοναβίρη [διαφορά: 5,2%, 95% CI (-2,8, 13,1)].

Η **ODIN** είναι μία ανοικτή μελέτη Φάσης III, τυχαιοποιημένη, η οποία συγκρίνει το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα με το PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και των οποίων ο έλεγχος πριν την ένταξη για τους γονότυπους που εμφανίζουν αντοχή στη δαρουναβίρη δεν έδειξε να υπάρχουν RAMs για τη δαρουναβίρη (δηλαδή V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) και οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA > 1.000 αντίγραφα/ml στον έλεγχο πριν την ένταξη στη μελέτη. Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας βασίζεται στις 48 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παρακάτω πίνακα). Και στα δύο σκέλη της μελέτης χρησιμοποιήθηκε βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBR) με ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Αποτελέσματα	PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα + OBR N=294	PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=296	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1, 8,5) ^β
Με αρχικές τιμές HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0, 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2, 7,7)
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1, 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5, 17,8)
Με κλάδο HIV-1			
Τύπου B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4, 15,6)
Τύπου AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0, 12,6)
Τύπου C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6, 13,7)
Άλλο ^γ	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0, -5,3)
Μέση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 ⁶ /l) ^ε	108	112	-5 ^δ (-25, 16)

- ^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR
^β Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση
^γ Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, και CRF06_CPX
^δ Διαφορά των μέσων
^ε Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

Στις 48 εβδομάδες, η ιολογική ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα στο πλάσμα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, με θεραπεία με PREZISTA/ritonavir 800/100 mg μία φορά την ημέρα αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη (σύμφωνα με το προκαθορισμένο όριο 12% της μη

κατωτερότητας) σε σύγκριση με PREZISTA/ritonavir 600/100 mg δύο φορές την ημέρα για τους πληθυσμούς ITT και OP.

Το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που συνδέονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4). Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με υποτύπους HIV-1 εκτός του B.

Οι **POWER 1** και **POWER 2** είναι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές οι οποίες συγκρίναν το PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με μία ομάδα ελέγχου που λάμβανε ένα σχήμα με PI που είχε επιλέξει ο ερευνητής σε ασθενείς μολυσμένους με τον ιό HIV-1 οι οποίοι είχαν προηγούμενα αποτύχει σε περισσότερα από 1 σχήματα που περιείχαν PI. Και στις δύο μελέτες χρησιμοποιήθηκε μία OBR αποτελούμενη από τουλάχιστον 2 NRTIs με ή χωρίς ενφουβιρίτιδη (ENF).

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων και των 96 εβδομάδων από τα συγκεντρωτικά στοιχεία των δοκιμών **POWER 1** και **POWER 2**.

Συγκεντρωτικά δεδομένα της POWER 1 και POWER 2						
Εκβάσεις	48 Εβδομάδες			96 Εβδομάδες		
	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα n=131	Έλεγχος n=124	Θεραπευτική διαφορά	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα n=131	Έλεγχος n=124	Θεραπευτική ή διαφορά
HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%, 44,1%) ^γ	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1, 40,0) ^γ
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη ($\times 10^6/l$) ^β	103	17	86 (57, 114) ^γ	133	15	118 (83,9, 153,4) ^γ

^a Αναπλήρωση με βάση τον αλγόριθμο TLOVR

^β Αναπλήρωση σύμφωνα με τη μεταφορά προς τα εμπρός της τελευταίας παρατήρησης.

^γ 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η ανάλυση των δεδομένων των 96 εβδομάδων θεραπείας στις δοκιμές **POWER** απέδειξαν παρατεταμένη αντιρετροϊκή αποτελεσματικότητα και ανοσολογικό πλεονέκτημα.

Από τους 59 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν με πλήρη ιική καταστολή (< 50 αντίγραφα/ml) κατά την εβδομάδα 48, 47 ασθενείς (80% αυτών που ανταποκρίθηκαν κατά την εβδομάδα 48) εξακολούθησαν να παρουσιάζουν ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 96.

Αρχικός γονότυπος ή φαινότυπος και ιολογική έκβαση

Ο αρχικός γονότυπος και η FC της δαρουναβίρης (αλλαγή στην ευαισθησία σχετιζόμενη με το πρότυπο) αποδείχθηκε ότι είναι ένας προγνωστικός παράγοντας της ιολογικής έκβασης.

Ποσοστό (%) των ασθενών με ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 24) στο PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) ανάλογα με το γονότυπο κατά την έναρξη^a, την FC της δαρουναβίρης κατά την έναρξη και με χρήση ενφουβιρίτιδης (ENF): Ως ανάλυση θεραπευμένων των μελετών **POWER** και **DUET**.

Ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 24) %, n/N	Αριθμός μεταλλάξεων κατά την έναρξη ^α				DRV FC κατά την έναρξη ^β			
	Όλα τα εύρη	0-2	3	≥ 4	Όλα τα εύρη	≤ 10	10-40	> 40
Όλοι οι ασθενείς	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Ασθενείς που δεν λαμβάνουν/που έχουν λάβει ξανά ENF ^γ	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά ENF ^δ	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^α Αριθμός μεταλλάξεων από τη λίστα των μεταλλάξεων που σχετίζονται με μειωμένη ανταπόκριση στο PREZISTA/ριτοναβίρη (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V ή L89V)

^β Πολλαπλάσια μεταβολή στην EC₅₀ (fold change)

^γ “Ασθενείς που δεν λαμβάνουν/που έχουν λάβει ξανά ENF” είναι ασθενείς που δεν είχαν λάβει ENF ή που έλαβαν ENF αλλά όχι για πρώτη φορά

^δ “Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά ENF” είναι ασθενείς που έλαβαν ENF για πρώτη φορά

Παιδιατρικοί ασθενείς

Αποτελεσματικότητα του PREZISTA με ριτοναβίρη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία από την ηλικία των 6 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg

Η **DELPHI** είναι μια ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης II στην οποία αξιολογούνται οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα του PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης σε 80 παιδιατρικούς ασθενείς, με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν PREZISTA/ ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.2 για συνιστώμενες δοσολογίες ανά σωματικό βάρος). Η ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως μια μείωση του HIV-1 RNA ιϊκού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log₁₀ έναντι της έναρξης της θεραπείας.

Στη μελέτη, στους ασθενείς που υπήρχε το ενδεχόμενο να διακόψουν τη θεραπεία λόγω δυσανεξίας στο πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης (π.χ. αποστροφή γεύσης) τους επιτράπη να στραφούν στο σκεύασμα καψακίου. Από τους 44 ασθενείς που ελάμβαναν πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης, οι 27 άλλαξαν στο σκεύασμα καψακίου των 100 mg και υπερέβησαν τη δόση ριτοναβίρης που βασιζόταν στο βάρος χωρίς μεταβολές στην παρατηρούμενη ασφάλεια.

DELPHI	
Αποτελέσματα 48 εβδομάδων	PREZISTA/ριτοναβίρη N=80
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	47,5% (38)
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη ^β	147

^α Αναπλήρωση σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

^β Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία θεωρούνται αποτυχία καταλογισμού: οι ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα αναπληρώθηκαν με αλλαγή ίση με 0.

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR για τη μη-ιολογική αποτυχία, 24 (30,0%) ασθενείς παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, από τους οποίους οι 17 (21,3%) ασθενείς υποτροπίασαν και οι 7 (8,8%) ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν.

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία από την ηλικία των 3 έως < 6 ετών

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα του PREZISTA/ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες σε 21 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg αξιολογήθηκε σε μία ανοικτή δοκιμή Φάσης II, την *ARIEL*. Οι ασθενείς έλαβαν ένα δοσολογικό σχήμα βασισμένο στο σωματικό βάρος δύο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς που ζύγισαν 10 kg έως < 15 kg έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 25/3 mg/kg δύο φορές την ημέρα και οι ασθενείς που ζύγισαν 15 kg έως < 20 kg έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 375/50 mg δύο φορές την ημέρα. Την εβδομάδα 48, η ιολογική ανταπόκριση, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένο ιικό φορτίο στο πλάσμα < 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml, αξιολογήθηκε σε 16 παιδιατρικούς ασθενείς 15 kg έως < 20 kg και 5 παιδιατρικούς ασθενείς 10 kg έως < 15 kg που έλαβαν PREZISTA/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις με βάση το σωματικό βάρος).

ARIEL		
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	PREZISTA/ριτοναβίρη	
	10 kg έως < 15 kg N=5	15 kg έως < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	80,0% (4)	81,3% (13)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την αρχική τιμή ^β	4	4
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή ^β	16	241

^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

^β NC=F

Περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας διατίθενται για παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 15 kg και δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία.

Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 ετών έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg

Η *DIONE* είναι μία ανοικτή δοκιμή Φάσης II που αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα του PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Ως ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε η μείωση του HIV-1 RNA ιικού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log₁₀ έναντι της έναρξης της θεραπείας.

DIONE	
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	PREZISTA/ριτοναβίρη N=12
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	83,3% (10)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την αρχική τιμή ^β	14
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή ^β	221
≥ 1,0 log ₁₀ μείωση του ιικού φορτίου του πλάσματος από την έναρξη της μελέτης	100%

^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

^β Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία θεωρούνται αποτυχία καταλογισμού: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίστηκαν με αλλαγή ίση με 0.

Αποτελεσματικότητα του PREZISTA με κομπισιστάτη σε παιδιατρικούς ασθενείς

Στην ανοικτή, Φάσης II/III δοκιμή GS-US-216-0128, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης 800 mg και της κομπισιστάτης 150 mg (χορηγούμενες ως ξεχωριστά δισκία) και τουλάχιστον 2 NRTI αξιολογήθηκαν σε 7 ιολογικά κατασταλαμένους εφήβους

ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Οι ασθενείς λάμβαναν σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα (για τουλάχιστον 3 μήνες) αποτελούμενο από δαρουναβίρη χορηγούμενη με ριτοναβίρη σε συνδυασμό με 2 NRTI. Μετέβησαν από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως και συνέχισαν τη λήψη δαρουναβίρης (N = 7) και 2 NRTI.

Ιολογική έκβαση σε ιολογικά κατασταλμένους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία την εβδομάδα 48	
GS-US-216-0128	
Εκβάσεις την Εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/κομπισιστάτη + τουλάχιστον 2 NRTI (N=7)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml βάσει της προσέγγισης Snapshot του FDA	85,7% (6)
Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης ^α	-6,1%
Διάμεση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης ^α	-342 κύτταρα/mm ³

^α Χωρίς καταλογοισμό (παρατηρούμενα δεδομένα).

Κύηση και μετά τον τοκετό

Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800/100 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με αγωγή υποβάθρου αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή 36 εγκύων γυναικών (18 σε κάθε σκέλος) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, και μετά τον τοκετό. Η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο της μελέτης και στα δύο σκέλη. Καμία μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί δεν εμφανίστηκε στα βρέφη που γεννήθηκαν από τα 31 άτομα που έμειναν σε αντιρετροϊκή θεραπεία μέχρι τη γέννηση. Δεν υπήρξαν νέα κλινικά σημαντικά ευρήματα για την ασφάλεια συγκριτικά με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης σε ενήλικες οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV-1 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης, συγχρηγούμενη με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη, έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1. Η έκθεση στη δαρουναβίρη ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν μολυνθεί από HIV-1 συγκριτικά με τους υγιείς. Η αυξημένη έκθεση στη δαρουναβίρη στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1 σε σύγκριση με τους υγιείς, μπορεί να εξηγηθεί από τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AAG) στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη δέσμευση της δαρουναβίρης στην AAG στο πλάσμα και ως εκ τούτου, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Η κομπισιστάτη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A, και με αυτό τον τρόπο αυξάνονται σημαντικά οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα.

Για πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κομπισιστάτης, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Απορρόφηση

Η δαρουναβίρη απορροφάται ταχέως μετά από στόματος χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση της δαρουναβίρης στο πλάσμα, παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, επιτυγχάνεται εντός 2,5 - 4,0 ωρών.

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης μόνο δαρουναβίρης 600 mg ήταν περίπου 37% και αυξήθηκε σε περίπου 82% με την παρουσία 100 mg ριτοναβίρης χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν μία σχεδόν 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από το

στόμα μία εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν χορηγήθηκε χωρίς τροφή, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της δαρουναβίρης παρουσία κομπισιστάτης ή χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι μικρότερη σε σύγκριση με τη λήψη της με τροφή. Ως εκ τούτου, τα δισκία PREZISTA πρέπει να λαμβάνονται μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη.

Κατανομή

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κατά περίπου 95% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της δαρουναβίρης, χορηγούμενης μόνη της, ήταν 88,1 ± 59,0 l (Μέση τιμή ± SD) και αυξήθηκε σε 131 ± 49,9 l (Μέση τιμή ± SD) παρουσία ριτοναβίρης 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Βιομετασχηματισμός

In vitro πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα (HLMs) καταδεικνύουν ότι η δαρουναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ηπατικό σύστημα του κυτοχρώματος και σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A4. Μία δοκιμή της ¹⁴C-δαρουναβίρης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση δαρουναβίρης με ριτοναβίρη 400/100 mg οφειλόταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 οξειδωτικοί μεταβολίτες της δαρουναβίρης στον άνθρωπο. Όλοι έδειξαν δράση η οποία ήταν τουλάχιστον 10 φορές μικρότερη από τη δράση της δαρουναβίρης κατά του αρχέγονου τύπου HIV.

Αποβολή

Μετά από μία δόση 400/100 mg ¹⁴C-δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της ¹⁴C-δαρουναβίρης ανευρίσκεται στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Αμεταβόλιση δαρουναβίρη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 41,2% και 7,7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της δαρουναβίρης ήταν περίπου 15 ώρες όταν συνδυάστηκε με ριτοναβίρη. Η ενδοφλέβια κάθαρση δαρουναβίρης (150 mg) χορηγούμενη μόνη της και παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, ήταν 32,8 l/h και 5,9 l/h, αντίστοιχα.

Ειδικό πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη δύο φορές την ημέρα σε 74 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg, έδειξαν ότι οι χορηγούμενες δόσεις PREZISTA/ριτοναβίρης που βασίζονταν στο βάρος, είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων που λαμβάνουν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη δύο φορές την ημέρα σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι δοσολογίες που βασίζονται στο βάρος οδηγούν σε έκθεση σε δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν, ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, έδειξε ότι το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα οδηγεί σε έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα. Ως εκ τούτου, η ίδια δοσολογία μία φορά την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί

σε εφήβους με εμπειρία στη θεραπεία ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα σε 10 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 14 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι δοσολογίες που βασίζονται στο βάρος οδηγούν σε έκθεση σε δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2). Επιπρόσθετα, το φαρμακοκινητικό μοντέλο και η προσομοίωση της έκθεσης σε δαρουναβίρη στους παιδιατρικούς ασθενείς του εύρους των ηλικιών 3 έως < 18 ετών επιβεβαίωσε την έκθεση σε δαρουναβίρη όπως παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες και επέτρεψε την ταυτοποίηση των υπολογιζόμενων με βάση το βάρος δοσολογικών σχημάτων PREZISTA/ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 15 kg και είτε δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν είτε έχουν εμπειρία στη θεραπεία χωρίς DRV-RAMs* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης 800 mg συγχωρηγούμενης με κομπισιστάτη 150 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει μελετηθεί σε 7 εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg στη Μελέτη GS-US-216-0128. Η γεωμετρική μέση τιμή της έκθεσης σε εφήβους (AUC_{tau}) ήταν παρόμοια για τη δαρουναβίρη και αυξημένη κατά 19% για τη κομπισιστάτη σε σύγκριση με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε ενήλικες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη 150 mg στη Μελέτη GS-US-216-0130. Η διαφορά που παρατηρήθηκε για την κομπισιστάτη δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

	Ενήλικες στη μελέτη GS-US-216-0130, εβδομάδα 24 (Πρότυπο)^a Μέση τιμή (%CV) GLSM	Έφηβοι στη μελέτη GS-US-216-0128, ημέρα 10 (Έλεγχος)^b Μέση τιμή (%CV) GLSM	Αναλογία GLSM (90% CI) (Έλεγχος/Πρότυπο)
N	60 ^γ	7	
Παράμετρος PK της δαρουναβίρης			
AUC_{tau} (h.ng/ml) ^δ	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml) ^δ	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Παράμετρος PK της κομπισιστάτης			
AUC_{tau} (h.ng/ml) ^δ	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml) ^δ	32,8 (289,4) 17,2 ^ε	28,3 (157,2) 22,0 ^ε	1,28 (0,51-3,22)

-
- ^α Δεδομένα εντατικής δειγματοληψίας PK την Εβδομάδα 24 από συμμετέχοντες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg + κομπισιστάτη 150 mg.
- ^β Δεδομένα εντατικής δειγματοληψίας PK την Ημέρα 10 από συμμετέχοντες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg + κομπισιστάτη 150 mg.
- ^γ N=59 για AUC_{tau} και C_{tau}.
- ^δ Η συγκέντρωση προ της δόσης (0 ώρες) χρησιμοποιήθηκε ως έμμεσος δείκτης για τη συγκέντρωση στις 24 ώρες για τους σκοπούς της εκτίμησης των AUC_{tau} και C_{tau} στη Μελέτη GS-US-216-0128.
- ^ε N=57 και N=5 για τον GLSM της C_{tau} στη μελέτη GS-US-216-0130 και στη μελέτη GS-US-216-0128, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν είχε σημαντική διαφορά στο ηλικιακό εύρος (18 έως 75 ετών) που αξιολογήθηκε σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV (n=12, ηλικία ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρόλα αυτά, μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Φύλο

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στη δαρουναβίρη (16,8%) στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες που έχουν μολυνθεί από HIV. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σχετιζόμενη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με ¹⁴C-δαρουναβίρη με ριτοναβίρη, έδειξαν ότι περίπου το 7,7% της χορηγηθείσας δόσης της δαρουναβίρης απεκκρίνεται στα ούρα αμεταβόλιση.

Παρόλο που η δαρουναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl μεταξύ 30 - 60 ml/min, n=20) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με PREZISTA συγχρηγούμενο με ριτοναβίρη (600/100 mg) δύο φορές την ημέρα, καταδείχθηκε ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαρουναβίρης σε άτομα με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A, n=8) και μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B, n=8) ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με αυτές των υγιών εθελοντών. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης ήταν περίπου 55% (Child-Pugh Κατηγορία A) και 100% (Child-Pugh Κατηγορία B) υψηλότερες, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της αύξησης είναι άγνωστη και κατά συνέπεια το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν έχει ακόμα μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Κύηση και μετά τον τοκετό

Η έκθεση στην ολική δαρουναβίρη και στη ριτοναβίρη μετά την πρόσληψη δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος ήταν γενικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Ωστόσο, για τη μη δεσμευμένη (δηλαδή την ενεργή) δαρουναβίρη, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν λιγότερο μειωμένες κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό, εξαιτίας μιας αύξησης στο μη δεσμευμένο κλάσμα της δαρουναβίρης κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=12)^a	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=12)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min} , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

^a n=11 για AUC_{12h}

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=17)	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=15)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές για το ίδιο άτομο των C_{max} , AUC_{12h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 28%, 26% και 26% χαμηλότερες αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό, κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C_{max} , AUC_{12h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 18%, 16% χαμηλότερες και 2% υψηλότερη, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές για το ίδιο άτομο των C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 33%, 31% και 30% χαμηλότερες αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 29%, 32% και 50% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη. Στις γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/κομπισιστάτη κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της ολικής δαρουναβίρης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές μετά τον τοκετό κατά 49%, 56% και 92%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης οι τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 37%, 50% και 89%, αντίστοιχα. Το μη δεσμευμένο κλάσμα επίσης μειώθηκε σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης μείωσης κατά 90% περίπου των επιπέδων της C_{min} . Η κύρια αιτία αυτών των χαμηλών τιμών έκθεσης είναι η σημαντική μείωση της έκθεσης στην κομπισιστάτη λόγω της σχετιζόμενης με την κύηση επαγωγής ενζύμων (βλ. παρακάτω).

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά τη χορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης 800/150 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=7)	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=6)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=6)
C _{max} , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C _{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

Η έκθεση στην κομπισιστάτη ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης, οδηγώντας ενδεχομένως σε υποβέλτιστη ενίσχυση της δαρουναβίρης. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης η C_{max}, η AUC_{24h} και η C_{min} της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 50%, 63% και 83%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης η C_{max}, η AUC_{24h} και η C_{min} της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 27%, 49% και 83%, αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα έχουν διεξαχθεί με εκθέσεις έως και τα επίπεδα κλινικής έκθεσης με δαρουναβίρη χορηγούμενη μόνη της σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους και σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε αρουραίους και σκύλους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια, σε αρουραίους και σκύλους, υπήρξαν μόνο περιορισμένες δράσεις της θεραπείας με δαρουναβίρη. Στα τρωκτικά, τα βασικά όργανα-στόχοι που ταυτοποιήθηκαν ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, το σύστημα πήξης του αίματος, το ήπαρ και ο θυρεοειδής αδένας. Παρατηρήθηκε μία ποικίλη, αλλά περιορισμένη μείωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα μαζί με αυξήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης.

Αλλαγές παρατηρήθηκαν στο ήπαρ (υπερτροφία ηπατοκυττάρων, σχηματισμός κενотоπίων, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) και στο θυρεοειδή αδέν (θηλακιδώδης υπερτροφία). Στον αρουραίο, ο συνδυασμός δαρουναβίρης με ριτοναβίρη οδήγησε σε μικρή αύξηση στην επίδραση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων, στο ήπαρ και στο θυρεοειδή αδέν και σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ίνωσης των νησιδίων του παγκρέατος (μόνο σε αρσενικούς αρουραίους) σε σύγκριση με τη θεραπεία δαρουναβίρης χορηγούμενης μόνη της. Στους σκύλους, δεν ταυτοποιήθηκαν σημαντικά τοξικολογικά ευρήματα ή όργανα στόχοι έως και σε εκθέσεις ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Σε μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε αρουραίους, ο αριθμός των ωχρινικών σωματιών και οι εμφυτεύσεις μειώθηκαν παρουσία μητρικής τοξικότητας. Διαφορετικά, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα με χορήγηση δαρουναβίρης έως και 1.000 mg/kg/ημέρα και επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα (AUC - 0.5 φορές) από αυτά των ανθρώπων στην κλινικά συνιστώμενη δόση. Μέχρι τα ίδια δοσολογικά επίπεδα, δεν εμφανίστηκε τερατογένεση με τη δαρουναβίρη σε αρουραίους και κουνέλια όταν ήταν σε θεραπεία μόνο με δαρουναβίρη είτε σε ποντίκια όταν ήταν σε θεραπεία με συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλότερα από αυτά της συνιστώμενης κλινικής δόσης σε ανθρώπους. Στην εκτίμηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η δαρουναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη, προκάλεσε μια παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους πριν από τον απογαλακτισμό και υπήρξε μια μικρή καθυστέρηση στο άνοιγμα των οφθαλμών και ωτών. Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη προκάλεσε μείωση του αριθμού των νεογνών που παρουσίαζαν αντανακλαστική ανταπόκριση κατά την ημέρα 15 της γαλουχίας και μειωμένη επιβίωση του νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να ήταν δευτερεύουσες της έκθεσης του νεογνού στη δραστική ουσία μέσω του μητρικού γάλακτος και/ή της τοξικότητας στη μητέρα. Δεν επηρεάστηκαν οι λειτουργίες μετά τον απογαλακτισμό με τη χορήγηση δαρουναβίρης μόνης της ή σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Σε νεαρούς αρουραίους που ελάμβαναν

δαρουναβίρη μέχρι τις ημέρες 23 - 26, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, με σπασμούς σε ορισμένα ζώα. Η έκθεση στο πλάσμα, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με ενήλικες αρουραίους μετά από συγκρίσιμες δόσεις σε mg/kg μεταξύ των ημερών 5 και 11 της ζωής τους. Μετά την ημέρα 23 της ζωής τους, η έκθεση ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενήλικων αρουραίων. Η αυξημένη έκθεση ήταν πιθανή τουλάχιστον εν μέρει εξαιτίας της ανωριμότητας των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο σε νεαρά ζώα. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα που να σχετίζεται με τη θεραπεία σε νεαρούς αρουραίους που τους δόθηκε δόση 1.000 mg/kg δαρουναβίρης (εφάπαξ δόση) την ημέρα 26 της ζωής τους ή που τους δόθηκαν 500 mg/kg (επαναλαμβανόμενη δόση) από την ημέρα 23 έως 50 της ζωής τους, και οι εκθέσεις και το τοξικολογικό προφίλ ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Λόγω αβεβαιότητας σχετικά με το ρυθμό ανάπτυξης του ανθρώπινου αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των ηπατικών ενζύμων, το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με μικρή δόση ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών.

Η δαρουναβίρη αξιολογήθηκε για καρκινογόνο δυναμικό με από στόματος χορήγηση μέσω καθετήρα σε ποντίκια και αρουραίους για έως και 104 εβδομάδες. Ημερήσιες δόσεις των 150, 450 και 1.000 mg/kg χορηγήθηκαν σε ποντίκια και δόσεις των 50, 150 και 500 mg/kg χορηγήθηκαν σε αρουραίους. Σε αρσενικά και θηλυκά και των δύο ειδών παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων. Σημειώθηκαν αδενώματα θυλακοειδών κυττάρων θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους. Η χορήγηση δαρουναβίρης σε ποντίκια ή αρουραίους δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης οποιουδήποτε άλλου καλοήθους ή κακοήθους νεοπλασματος. Οι ηπατοκυτταρικοί και θυρεοειδικοί όγκοι που παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά θεωρείται ότι έχουν περιορισμένη συσχέτιση με τον άνθρωπο. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δαρουναβίρης σε αρουραίους προκάλεσε επαγωγή ηπατικών μικροσωμιακών ενζύμων και αύξησε την απομάκρυνση της θυρεοειδικής ορμόνης, που προδιαθέτουν τους αρουραίους, αλλά όχι τους ανθρώπους, για νεοπλασμάτα θυρεοειδούς. Στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, οι συστηματικές εκθέσεις (βάσει της AUC) στη δαρουναβίρη ήταν, αναλογικά με εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις πολλαπλάσιες κατά 0,4 έως 0,7 φορές (ποντίκια) και κατά 0,7 έως 1 φορά (αρουραίοι).

Ύστερα από 2 χρόνια χορήγησης δαρουναβίρης με εκθέσεις ίδιες ή χαμηλότερες εκείνων του ανθρώπου, παρατηρήθηκαν ηπατικές μεταβολές σε ποντίκια (νέφρωση) και αρουραίους (χρόνια εξελισσόμενη νεφροπάθεια).

Η δαρουναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονιδιοτοξική σε μία πληθώρα δοκιμασιών *in vitro* και *in vivo*, που περιελάμβαναν ανάστροφη μετάλλαξη βακτηριδίων (AMES), χρωμοσωμική εκτροπή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπρόπυλο κυτταρίνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχος καρμελλόζη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Σουκραλόζη
Βελτιωτικό γεύσης φράουλα τύπου κρέμας
Βελτιωτικό για συγκάλυψη γεύσης
Μεθυλεστέρας παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219)
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Κεκαθαμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Αποφύγετε την έκθεση σε υπερβολική θερμότητα.

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ωχροκίτρινη γυάλινη φιάλη πολλαπλών δόσεων για εναιώρημα 200 ml με πόμα πολυπροπυλενίου με επικάλυψη πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας (LDPE) με δοσομετρικό σταγονόμετρο των 6 ml για χρήση από στόματος με διαβαθμίσεις ανά 0,2 ml. Ο αυχένας της φιάλης διαθέτει ένθετο πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας (LDPE) στο οποίο εφαρμόζει το δοσομετρικό σταγονόμετρο.

Το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA διατίθεται σε συσκευασίες της μίας φιάλης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανακινήστε δυνατά τη φιάλη πριν από κάθε δόση. Το παρεχόμενο δοσομετρικό σταγονόμετρο για χρήση από στόματος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/380/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Φεβρουαρίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
PREZISTA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
PREZISTA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

PREZISTA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

PREZISTA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

PREZISTA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει το πολύ 2,750 mg κίτρινο (E110).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

PREZISTA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, σχήματος κάψουλας δισκίο 9,2 mm, που έχει εγχάραξη “75” στη μία πλευρά και “TMC” στην άλλη πλευρά.

PREZISTA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό, ωοειδές δισκίο 13,7 mm, που έχει εγχάραξη “150” στη μία πλευρά και “TMC” στην άλλη πλευρά.

PREZISTA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Πορτοκαλί, ωοειδές δισκίο 21,1 mm, που έχει εγχάραξη “600MG” στη μία πλευρά και “TMC” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PREZISTA, συγχρησιμοποιούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα δισκία PREZISTA 75 mg, 150 mg και 600 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να παρέχουν κατάλληλα δοσολογικά σχήματα (βλέπε παράγραφο 4.2):

- Για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV-1 σε ενήλικες ασθενείς που έχουν εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART), συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μεγάλη προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία.
- Για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1 σε παιδιατρικούς ασθενείς από την ηλικία των 3 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 15 kg.

Κατά την επιλογή της έναρξης της θεραπείας με PREZISTA, συγχωρηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά το ιστορικό θεραπείας του κάθε ασθενούς και οι τύποι των μεταλλάξεων που σχετίζονται με διαφορετικούς παράγοντες. Η χρήση του PREZISTA πρέπει να καθοδηγείται από γονοτυπικό ή φαινοτυπικό έλεγχο (όταν είναι δυνατό) και από το ιατρικό ιστορικό (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV. Μετά την έναρξη της θεραπείας με PREZISTA, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην αλλάζουν τη δοσολογία, τη δοσολογική μορφή ή να διακόπτουν τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους.

Δοσολογία

Το PREZISTA πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με μικρή δόση ριτοναβίρης, η οποία χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Για αυτό το λόγο, πρέπει να συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης πριν αρχίσει η χορήγηση θεραπείας με PREZISTA.

Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως πόσιμο εναιώρημα για χρήση σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία PREZISTA (παρακαλούμε αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA).

Ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του PREZISTA είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα και μαζί με τροφή. Τα δισκία PREZISTA 75 mg, 150 mg και 600 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συντεθεί το δοσολογικό σχήμα των 600 mg δύο φορές την ημέρα.

Η χρήση των δισκίων 75 mg και 150 mg για την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης είναι κατάλληλη όταν υπάρχει πιθανότητα υπερευαισθησίας σε συγκεκριμένες χρωστικές ουσίες, ή δυσκολία στην κατάποση των δισκίων 600 mg.

Ενήλικες ασθενείς που πρώτη φορά λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία

Για τις συνιστώμενες δοσολογίες σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία για πρώτη φορά βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg.

Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg)

Η υπολογιζόμενη με βάση το βάρος δόση του PREZISTA και της ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

Συνιστώμενη δόση για το PREZISTA-παιδιατρικοί ασθενείς (3 έως 17 ετών) που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν δισκία PREZISTA και ριτοναβίρη^a	
Σωματικό βάρος (kg)	Δόση (μία φορά την ημέρα με τροφή)
≥ 15 kg έως < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα
≥ 30 kg έως < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα

^a πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 mg/ml

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg)

Το PREZISTA συνιστάται συνήθως να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή.

Το δοσολογικό σχήμα του PREZISTA λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αλλά χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα x 10⁶/l.

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

Η υπολογιζόμενη με βάση το βάρος δόση του PREZISTA και της ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Η συνιστώμενη δόση του PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες (600/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800/100 mg μία φορά την ημέρα).

Συνιστώμενη δόση για θεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία (3 έως 17 ετών) με τα δισκία PREZISTA και τη ριτοναβίρη^α		
Σωματικό βάρος (kg)	Δόση (μία φορά την ημέρα με τροφή)	Δόση (δύο φορές την ημέρα με τροφή)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα	375 mg PREZISTA/50 mg ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα	450 mg PREZISTA/60 mg ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα	600 mg PREZISTA/100 mg ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 mg/ml

Για παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία συνιστάται ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV. Ωστόσο, όταν δεν είναι εφικτός ο γονοτυπικός έλεγχος για τον HIV, το δοσολογικό σχήμα PREZISTA/ριτοναβίρη μία φορά την ημέρα συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αναστολέα πρωτεάσης του HIV στο παρελθόν και το δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα συνιστάται σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε αναστολέα πρωτεάσης του HIV.

Μπορεί να είναι κατάλληλη η χρήση μόνο των δισκίων 75 mg και 150 mg ή του πόσιμου εναιωρήματος 100 mg/ml για την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης του PREZISTA όταν υπάρχει πιθανότητα υπερευαισθησίας σε συγκεκριμένους χρωματικούς παράγοντες.

Συμβουλές σε περίπτωση παράλειψης δόσεων

Σε περίπτωση που μία δόση του PREZISTA και/ή της ριτοναβίρης δεν ληφθεί μέσα σε 6 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν τη συνταγογραφούμενη δόση του PREZISTA και της ριτοναβίρης με τροφή το συντομότερο δυνατόν. Εάν αυτό διαπιστωθεί αργότερα από 6 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.

Η οδηγία αυτή βασίζεται στην ημιπερίοδο ζωής 15 ωρών της δαρουναβίρης παρουσία της ριτοναβίρης και στο συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των δόσεων που είναι περίπου 12 ώρες.

Σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση του PREZISTA με ριτοναβίρη μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση PREZISTA με ριτοναβίρη έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε αυτό τον πληθυσμό είναι διαθέσιμη περιορισμένη πληροφόρηση και, για το λόγο αυτό, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη και μια επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας. Έτσι, το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία Γ) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το PREZISTA/ριτοναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο των 15 kg καθώς η δόση για τον συγκεκριμένο πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1). Το PREZISTA/ριτοναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών, λόγω προβληματισμών ως προς την ασφάλεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3).

Το δοσολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος για το PREZISTA και τη ριτοναβίρη παρέχεται στους παραπάνω πίνακες.

Κύηση και μετά τον τοκετό

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για δαρουναβίρη/ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Το PREZISTA/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν το PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση ενός γεύματος. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Κατηγορία Γ) ηπατική δυσλειτουργία.

Συνδυασμός της ριφαμπικίνης με το PREZISTA με συγχρησιμοποιούμενη μικρή δόση ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχρηγόηση με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχρηγόηση με φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν το υπερίκο/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση του PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης, με δραστικές ουσίες των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και των οποίων οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα. Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν π.χ.:

- αλφουζοσίνη
- αμιοδαρόνη, βεπριδύλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- κολχικίνη όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5)
- παράγωγα εργοταμίνης (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη)
- ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη
- σιζαπρίδη
- δαποξετίνη
- δομπεριδόνη
- ναλοξεγκόλη
- λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5)
- σιλντεναφίλη - όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφίλη
- σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και λομιταπίδη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- δαβιγατράνη, τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συνιστάται τακτική αξιολόγηση της ιολογικής ανταπόκρισης. Σε συνθήκες έλλειψης ή απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης, πρέπει να γίνεται έλεγχος για ανάπτυξη αντοχής.

Το PREZISTA πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος με μικρή δόση ριτοναβίρης ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Για αυτό το λόγο, πρέπει να συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης πριν αρχίσει η χορήγηση θεραπείας με PREZISTA.

Η αύξηση της δόσης της ριτοναβίρης από τη συνιστώμενη στην παράγραφο 4.2 δεν επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. Δεν συνιστάται η μεταβολή της δόσης της ριτοναβίρης

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Αυτή η πρωτεϊνική δέσμευση εξαρτάται από τη συγκέντρωση που είναι ενδεικτική για κορεσμό της δέσμευσης. Για το λόγο αυτό, δεν μπορεί να αποκλειστεί πρωτεϊνική εκτόπιση φαρμακευτικών προϊόντων που δεσμεύονται ισχυρά με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία – χορήγηση μία φορά την ημέρα

Η χρήση PREZISTA σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνδυασμοί με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBRs) εκτός από ≥ 2 NRTIs δεν έχουν μελετηθεί στον πληθυσμό αυτό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με άλλους υποτύπους HIV-1 εκτός από B (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του PREZISTA δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή σωματικού βάρους μικρότερου των 15 kg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.3).

Κύηση

Το PREZISTA/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις έγκυες γυναίκες με συγχροηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες μπορεί να μειώσουν περαιτέρω την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Επειδή υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του PREZISTA σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, το PREZISTA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα της μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και των συνοδών νόσων ή άλλων θεραπειών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκαν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στο 0,4% των ασθενών, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονταν από πυρετό και/ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) και Σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σπάνια (< 0,1%) και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση. Το PREZISTA πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, γενικευμένη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, ηπατίτιδα και/ή ηωσινοφιλία.

Το εξάνθημα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία που λάμβαναν σχήματα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς PREZISTA (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η δαρουναβίρη περιέχει ένα τμήμα σουλφοναμίδης. Το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη σουλφοναμίδα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατίτιδα προκαλούμενη από φάρμακα (π.χ. οξεία ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα) έχει αναφερθεί με PREZISTA. Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκε ηπατίτιδα σε ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργούς ηπατίτιδας B ή C, έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στις σχετικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με PREZISTA/ριτοναβίρη πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ή σε ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών της θεραπείας με PREZISTA/ριτοναβίρη.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεοεμφανισθείσας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής αύξησης των ηπατικών ενζύμων και/ή συμπτωμάτων

όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατική ευαισθησία, ηπατομεγαλία) σε ασθενείς που λαμβάνουν PREZISTA/ριτοναβίρη, πρέπει να εξεταστεί άμεσα η αναστολή ή διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PREZISTA δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές και για το λόγο αυτό, το PREZISTA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Εξαιτίας μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης στο πλάσμα, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης για τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρυνθούν σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης. Για το λόγο αυτό, δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αιμοφιλικόι ασθενείς

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου A και B, στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς της πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η αγωγή με αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμοφιλικόι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οστεονέκρωση

Παρόλο που η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αισθανθούν πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία των αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τυπικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί κυρίως εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii* (προηγούμενα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται

θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες με PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης, έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση έρπη απλού και έρπη ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά την επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες αλληλεπιδράσεων με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τις συνιστώμενες. Οι επιδράσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί για το λόγο αυτό να είναι υποεκτιμημένες και συνιστάται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας. Για πλήρη πληροφόρηση ως προς τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλέπε παράγραφο 4.5.

Η εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με ενισχυμένο PREZISTA μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C_{min} δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαιβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κολχικίνη και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp, βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα δισκία PREZISTA 600 mg περιέχουν κίτρινο (E110), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση.

Τα δισκία PREZISTA 75 mg, 150 mg και 600 mg περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη είναι αναστολείς των CYP3A, CYP2D6 και P-gp. Η συγχωρήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A και/ή το CYP2D6 ή μεταφέρονται από την P-gp μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, και αυτό να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ή την παράταση της θεραπευτικής τους δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Η συγχωρήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φάρμακα τα οποία έχουν ενεργό(ύς) μεταβολίτη(ες) που σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις αυτού(ών) του(ων) ενεργού(ών) μεταβολίτη(ων) στο πλάσμα που πιθανώς να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής τους δράσης (βλ. τον Πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία η αυξημένη συστηματική έκθεση συνδέεται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα (μικρός θεραπευτικός δείκτης) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν μία περίπου 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από το στόμα μία εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα. Για το λόγο αυτό, το PREZISTA πρέπει να δίνεται μόνο σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Μία κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα κοκτέιλ φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 έδειξε μια αύξηση στην δραστηριότητα των CYP2C9 και CYP2C19 και αναστολή της δραστηριότητας του CYP2D6, παρουσία δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, που μπορεί να οφείλονται στην παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης. Η συγχορήγηση της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 (όπως η φλεκαϊνίδη, η προπαφενόνη και η μετοπρολόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη) και το CYP2C19 (όπως η μεθαδόνη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να μειώσει ή να βραχύνει τη θεραπευτική τους δράση.

Παρόλο που η δράση του CYP2C8 έχει μελετηθεί μόνο *in vitro*, η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C8 (όπως η πακλιταξέλη, η ροσιγκλιταζόνη, η ρεπαγκλινίδη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορεί να μειώσουν ή να βραχύνουν τη θεραπευτική τους δράση.

Η ριτοναβίρη αναστέλλει τους μεταφορείς P-γλυκοπρωτεΐνη, OATP1B1 και OATP1B3, και η συγχορήγηση με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, στατίνες και μοζεντάνη, βλέπε Πίνακα αλληλεπιδράσεων στη συνέχεια).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη/ριτοναβίρη

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν την ενεργότητα του CYP3A αναμένεται να αυξήσουν την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης στο πλάσμα (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο, λοπιναβίρη). Συγχορήγηση της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να μειώσει την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης στο πλάσμα (π.χ. ινδιναβίρη, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως κλοτριμαζόλη). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στους πίνακες αλληλεπιδράσεων παρακάτω.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ PREZISTA/ριτοναβίρης και των αντιρετροϊκών και μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης του γεωμετρικού μέσου όρου το οποίο βρίσκεται εντός (↔), κάτω (↓) ή άνω (↑) του εύρους 80-125% (η μη προσδιοριζόμενη αναγράφεται ως “ND”).

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων (που εμφανίζονται με # στον πίνακα παρακάτω) έχουν διεξαχθεί σε χαμηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις της δαρουναβίρης ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία). Έτσι, οι δράσεις στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να είναι υποεκτιμημένες και μπορεί να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας.

Ο παρακάτω κατάλογος παραδειγμάτων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων δεν είναι πλήρης και ως εκ τούτου θα πρέπει να συμβουλευτείτε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχορηγείται με το PREZISTA για πληροφορίες σχετικά με την οδό του μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους δυνητικούς κινδύνους και συγκεκριμένα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά στη συγχορήγηση.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα	Αλληλεπίδραση Μεταβολή γεωμετρικού μέσου όρου (%)	Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ HIV		
Αναστολείς μεταφοράς αλδού ιντεγκράσης		
Ντολουτεγκραβίρη	ντολουτεγκραβίρη AUC ↓ 22% ντολουτεγκραβίρη C _{24h} ↓ 38% ντολουτεγκραβίρη C _{max} ↓ 11% δαρουναβίρη ↔* *Χρησιμοποιώντας συγκρίσεις διασταυρούμενης μελέτης σε ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής	Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και ντολουτεγκραβίρης μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογή της δόσης.
Ραλτεγκραβίρη	Ορισμένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μέτρια μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.	Επί του παρόντος δεν φαίνεται να υπάρχει κλινικός συσχετισμός με την επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και ραλτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)		
Διδανοσίνη 400 mg μία φορά την ημέρα	διδανοσίνη AUC ↓ 9% διδανοσίνη C _{min} ND διδανοσίνη C _{max} ↓ 16% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↔ δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και διδανοσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η διδανοσίνη πρέπει να χορηγείται σε άδειο στομάχι, συνεπώς πρέπει να χορηγείται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από τη λήψη του συνδυασμού PREZISTA/ριτοναβίρης με τροφή.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg μία φορά την ημέρα [‡]	τενοφοβίρη AUC ↑ 22% τενοφοβίρη C _{min} ↑ 37% τενοφοβίρη C _{max} ↑ 24% #δαρουναβίρη AUC ↑ 21% #δαρουναβίρη C _{min} ↑ 24% #δαρουναβίρη C _{max} ↑ 16% (↑ τενοφοβίρης από τη δράση στη μεταφορά MDR-1 στα νεφρικά σωληνάκια)	Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης χορηγείται σε συνδυασμό με δισοπροξιλική τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες.
Εμτρισιταβίνη/ τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔ Τενοφοβίρη ↑	Η συνιστώμενη δόση εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται με PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.
Αβακαβίρη Εμτρισιταβίνη Λαμβουδίνη Σταβουδίνη Ζιδοβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς απέκκρισης των άλλων νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) ζιδοβουδίνη, εμτρισιταβίνη, σταβουδίνη, λαμβουδίνη, που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και της αβακαβίρης της οποίας ο μεταβολισμός δεν γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP450, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις για αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες και το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης.	Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους NRTIs χωρίς προσαρμογή της δόσης.

Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα	εφαβιρένζη AUC ↑ 21% εφαβιρένζη C _{min} ↑ 17% εφαβιρένζη C _{max} ↑ 15% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C _{min} ↓ 31% #δαρουναβίρη C _{max} ↓ 15% (↑ εφαβιρένζης από την αναστολή του CYP3A) (↓ δαρουναβίρης από την επαγωγή του CYP3A)	Μπορεί να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση για τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην εφαβιρένζη όταν το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δίνεται σε συνδυασμό με εφαβιρένζη. Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C _{min} δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ετραβιρίνη 100 mg δύο φορές την ημέρα	ετραβιρίνη AUC ↓ 37% ετραβιρίνη C _{min} ↓ 49% ετραβιρίνη C _{max} ↓ 32% δαρουναβίρη AUC ↑ 15% δαρουναβίρη C _{min} ↔ δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και ετραβιρίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	νεβιραπίνη AUC ↑ 27% νεβιραπίνη C _{min} ↑ 47% νεβιραπίνη C _{max} ↑ 18% #οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα. (↑ νεβιραπίνης από την αναστολή του CYP3A)	Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και νεβιραπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Ριλπιβιρίνη 150 mg μία φορά την ημέρα	ριλπιβιρίνη AUC ↑ 130% ριλπιβιρίνη C _{min} ↑ 178% ριλπιβιρίνη C _{max} ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 11% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και ριλπιβιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – χωρίς επιπρόσθετη συγχωρήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης[†]		
Αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα	αταζαναβίρη AUC ↔ αταζαναβίρη C _{min} ↑ 52% αταζαναβίρη C _{max} ↓ 11% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C _{min} ↔ #δαρουναβίρη C _{max} ↔ Αταζαναβίρη: σύγκριση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης 300/100 mg μία φορά την ημέρα έναντι αταζαναβίρης 300 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα	Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.

<p>Ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>ινδιναβίρη AUC ↑ 23% ινδιναβίρη C_{min} ↑ 125% ινδιναβίρη C_{max} ↔ #δαρουναβίρη AUC ↑ 24% #δαρουναβίρη C_{min} ↑ 44% #δαρουναβίρη C_{max} ↑ 11%</p> <p>Ινδιναβίρη: σύγκριση ινδιναβίρης/ ριτοναβίρης 800/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι ινδιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης, μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινδιναβίρης από τα 800 mg δύο φορές την ημέρα στα 600 mg δύο φορές την ημέρα, σε περίπτωση δυσανεξίας.</p>
<p>Σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>#δαρουναβίρη AUC ↓ 26% #δαρουναβίρη C_{min} ↓ 42% #δαρουναβίρη C_{max} ↓ 17% σακουιναβίρη AUC ↓ 6% σακουιναβίρη C_{min} ↓ 18% σακουιναβίρη C_{max} ↓ 6%</p> <p>Σακουιναβίρη: σύγκριση σακουιναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι σακουιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με σακουιναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα.</p>	<p>Δεν συνιστάται ο συνδυασμός του PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης με σακουιναβίρη.</p>
<p>Αναστολείς Προτεάσης (PIs) του HIV – με συγχωρήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης[†]</p>		
<p>Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα</p> <p>Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 533/133,3 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>λοπιναβίρη AUC ↑ 9% λοπιναβίρη C_{min} ↑ 23% λοπιναβίρη C_{max} ↓ 2% δαρουναβίρη AUC ↓ 38%[‡] δαρουναβίρη C_{min} ↓ 51%[‡] δαρουναβίρη C_{max} ↓ 21%[‡] λοπιναβίρη AUC ↔ λοπιναβίρη C_{min} ↑ 13% λοπιναβίρη C_{max} ↑ 11% δαρουναβίρη AUC ↓ 41% δαρουναβίρη C_{min} ↓ 55% δαρουναβίρη C_{max} ↓ 21% [‡] βάσει των τιμών μη κανονικοποιημένης δόσης</p>	<p>Εξαιτίας μιας μείωσης στην έκθεση (AUC) της δαρουναβίρης κατά 40%, κατάλληλες δόσεις του συνδυασμού δεν έχουν καθιερωθεί. Για το λόγο αυτό, η ταυτόχρονη χρήση του PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5</p>		
<p>Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>μαραβιρόκη AUC ↑ 305% μαραβιρόκη C_{min} ND μαραβιρόκη C_{max} ↑ 129% οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα.</p>	<p>Η δόση της μαραβιρόκης πρέπει να είναι 150 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχωρηγείται με το PREZISTA μαζί με μικρή δόση ριτοναβίρης.</p>

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Αλφουζοσίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων εκτιμήσεων, το PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση του PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αλφουζοσίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ		
Αλφαιτανύλη	Δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της αλφαιτανύλης διαμεσολαβείται από το CYP3A και ενδέχεται λόγω αυτού να αναστέλλεται από το συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης PREZISTA	Η ταυτόχρονη χρήση με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιτανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.
ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Λιδοκαΐνη (συστηματική) Μεξιλετίνη Προπαφενόνη Αμιοδαρόνη Βεπριδΐλη Δροναδάρωνη Ιβαμπραδίνη Κινιδίνη Ρανολαζίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Το PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A ή/και του CYP2D6)	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν είναι διαθέσιμες, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχορήγηση τους με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης. Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και αμιοδαρόνη, βεπριδΐλη, δροναδάρωνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη ή ρανολαζίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Διγοξίνη 0,4 mg εφάπαξ δόση	διγοξίνη AUC ↑ 61% διγοξίνη C _{min} ND διγοξίνη C _{max} ↑ 29% (↑ διγοξίνης από πιθανή αναστολή της P-gp)	Δεδομένου ότι η διγοξίνη έχει μικρό θεραπευτικό δείκτη, συνιστάται να συνταγογραφείται αρχικά η μικρότερη δυνατή δόση της διγοξίνης σε περίπτωση που η διγοξίνη χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Η δόση της διγοξίνης πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή κλινική δράση ενώ ταυτόχρονα αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ		
Κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα	κλαριθρομυκίνη AUC ↑ 57% κλαριθρομυκίνη C _{min} ↑ 174% κλαριθρομυκίνη C _{max} ↑ 26% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C _{min} ↑ 1% #δαρουναβίρη C _{max} ↓ 17% οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη 14-OH-κλαριθρομυκίνη δεν ήταν ανιχνεύσιμες όταν συνδυάστηκαν με PREZISTA/ριτοναβίρη. (↑ κλαριθρομυκίνης από την αναστολή του CYP3A και πιθανά την αναστολή της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκίνη συνδυάζεται με PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης. Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κλαριθρομυκίνης όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ/ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ		
Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση του PREZISTA με αυτά τα αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού, το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp).	Η χρήση ενισχυμένου PREZISTA και αυτών των αντιπηκτικών δεν συνιστάται.
Δαβιγατράνη Τικαγρελόρη Κλοπιδογρέλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση με ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη. Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, που μπορεί να μειώσει την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένο PREZISTA δεν συνιστάται. Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (πχ. πρασουγρέλη).
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης μπορεί να επηρεαστούν όταν συγχορηγείται με δαρουναβίρη με μικρή δόση ριτοναβίρης.	Συνιστάται η παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio/ INR) όταν η βαρφαρίνη συνδυάζεται με PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη αναμένονται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)	Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα.
Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 45% καρβαμαζεπίνη C _{min} ↑ 54% καρβαμαζεπίνη C _{max} ↑ 43% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 15% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό PREZISTA/ριτοναβίρη. Εάν χρειαστεί να συνδυαστεί το PREZISTA/ριτοναβίρη με καρβαμαζεπίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την καρβαμαζεπίνη. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση της πρέπει να τιτλοποιείται για την επίτευξη επαρκούς ανταπόκρισης. Με βάση τα ευρήματα, ίσως να χρειαστεί μείωση της δόσης της καρβαμαζεπίνης κατά 25% έως 50% παρουσία του συνδυασμού PREZISTA/ριτοναβίρης.
Κλοναζεπάμη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με κλοναζεπάμη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με κλοναζεπάμη.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
<p>Παροξετίνη 20 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Σερτραλίνη 50 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Αμιτριπτίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νορτριπτίνη Τραζοδόνη</p>	<p>παροξετίνη AUC ↓ 39% παροξετίνη C_{min} ↓ 37% παροξετίνη C_{max} ↓ 36% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔ σερτραλίνη AUC ↓ 49% σερτραλίνη C_{min} ↓ 49% σερτραλίνη C_{max} ↓ 44% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↓ 6% #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση PREZISTA συγχωρηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης και αυτών των αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού. (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A)</p>	<p>Εάν τα αντικαταθλιπτικά συγχωρηγούνται με PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η τιτλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού βάσει της κλινικής αξιολόγησης της ανταπόκρισης στο αντικαταθλιπτικό. Επιπλέον, οι ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση αυτών των αντικαταθλιπτικών και ξεκινούν θεραπεία με PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθούνται για ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.</p> <p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση όταν συγχωρηγείται PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης με αυτά τα αντικαταθλιπτικά και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντικαταθλιπτικού.</p>
ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ		
Δομπεριδόνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση δομπεριδόνης με ενισχυμένο PREZISTA αντενδείκνυται.
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)	Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.
<p>Φλουκοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποζακοναζόλη</p> <p>Κλοτριμαζόλη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Το PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αντιμυκητιασικών στο πλάσμα και η ποζακοναζόλη, η ισαβουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η φλουκοναζόλη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)</p> <p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη συστηματική χρήση της κλοτριμαζόλης και της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και ή της κλοτριμαζόλης στο πλάσμα. δαρουναβίρη AUC_{24h} ↑ 33% (βάσει πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής)</p>	<p>Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν απαιτείται συγχωρήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg</p>

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ		
Κολχικίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της κολχικίνης και της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κολχικίνη. (Αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)	Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία για τους οποίους απαιτείται θεραπεία με PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία η κολχικίνη μαζί με PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΟΝΟΣΙΑ		
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη 80/480 mg, 6 δόσεις τις ώρες 0, 8, 24, 36, 48, και 60	αρτεμεθέρη AUC ↓ 16% αρτεμεθέρη C _{min} ↔ αρτεμεθέρη C _{max} ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη AUC ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη C _{min} ↔ διϋδροαρτεμισινίνη C _{max} ↓ 18% λουμεφαντρίνη AUC ↑ 175% λουμεφαντρίνη C _{min} ↑ 126% λουμεφαντρίνη C _{max} ↑ 65% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 13% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Ο συνδυασμός του PREZISTA και της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές στη δόση, ωστόσο, λόγω της αύξησης στην έκθεση στη λουμεφαντρίνη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΑ		
Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριφαπεντίνη και η ριφαμπικίνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A και έχει καταδειχθεί ότι προκαλούν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις άλλων αναστολέων πρωτεάσης οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής (επαγωγή του ενζύμου CYP450). Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση με αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με μικρή δόση ριτοναβίρης, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων με ριφαμπικίνη.	Ο συνδυασμός ριφαπεντίνης και PREZISTA με ταυτόχρονη μικρή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης και του PREZISTA με συγχωρήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>ριφαμπουτίνη AUC** ↑ 55% ριφαμπουτίνη C_{min}** ↑ ND ριφαμπουτίνη C_{max}** ↔ δαρουναβίρη AUC ↑ 53% δαρουναβίρη C_{min} ↑ 68% δαρουναβίρη C_{max} ↑ 39% ** άθροισμα των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-Ο-δεσακετύλο μεταβολίτης)</p> <p>Η μελέτη αλληλεπίδρασης έδειξε μια συγκρίσιμη ημερήσια συστηματική έκθεση για τη ριφαμπουτίνη μεταξύ της θεραπείας με 300 mg μία φορά την ημέρα μόνο και με 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με περίπου 10 φορές αύξηση στην ημερήσια έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη 25-Ο-δεσακετυλριφαμπουτίνη. Επιπρόσθετα, η AUC του αθροίσματος των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-Ο-δεσακετύλο μεταβολίτης) ήταν αυξημένη κατά 1,6 φορές, ενώ η C_{max} παρέμεινε συγκρίσιμη. Δεν υπάρχουν δεδομένα σύγκρισης με τη δόση αναφοράς των 150 mg μία φορά την ημέρα.</p> <p>(Η ριφαμπουτίνη είναι ένας επαγωγέας και υπόστρωμα του CYP3A.) Μια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη παρατηρήθηκε όταν το PREZISTA συγχρησιμοποιήθηκε με 100 mg ριτοναβίρης συγχρησιμοποιήθηκε με ριφαμπουτίνη (150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα).</p>	<p>Σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό με PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με ριτοναβίρη πρέπει να ακολουθείται μια μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης κατά 75% της συνήθους δόσης των 300 mg/ημέρα (δηλ. ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα) και αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη. Σε περίπτωση θεμάτων ασφάλειας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μια περαιτέρω αύξηση των δοσολογικών διαστημάτων της ριφαμπουτίνης και/ή παρακολούθηση των επιπέδων ριφαμπουτίνης.</p> <p>Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.</p> <p>Βάσει του προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού PREZISTA/ριτοναβίρης, η αύξηση στην έκθεση σε δαρουναβίρη παρουσία ριφαμπουτίνης δεν εγγυάται μια προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό PREZISTA/ριτοναβίρη.</p> <p>Με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο, η μείωση αυτή της δόσης κατά 75% εφαρμόζεται επίσης εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ριφαμπουτίνη σε δόσεις διαφορετικές των 300 mg/ημέρα.</p>
ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους Ιρινοτεκάνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Το PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχρησιμοποιούνται με PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης οδηγώντας σε δυνητικά αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία σχετίζονται συνήθως με αυτούς τους παράγοντες.</p> <p>Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον συνδυασμό ενός εξ αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με το PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης.</p> <p>Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους ή ιρινοτεκάνη και PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται.</p>

ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Το PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωσικών φαρμάκων στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Η ταυτόχρονη χορήγηση PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα (βλέπε παράγραφο 4.3).
Περφεναζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωσικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A, του CYP2D6 και/ή της P-gp)	Μπορεί να χρειαστεί μία μείωση της δόσης για αυτά τα φάρμακα όταν συγχωρηγούνται με PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης. Η ταυτόχρονη χορήγηση PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης και λουρασιδόνης, πιμοζίδης ή σερτινδόλης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ		
Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμολόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των β-αποκλειστών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση PREZISTA με β-αποκλειστές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης β-αποκλειστών.
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης.

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης)	<p>Φλουτικαζόνη: σε μια κλινική μελέτη κατά την οποία καψάκια ριτοναβίρης 100 mg, χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα συγχωρηγήθηκαν με 50 μg ενδορινικά χορηγούμενης προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές την ημέρα) για 7 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, οι συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ αντίθετως τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82 - 89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να είναι αναμενόμενες όταν η φλουτικαζόνη εισπνέεται. Οι συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορινικά χορηγούμενη φλουτικαζόνη. Οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα είναι ακόμα άγνωστες.</p> <p>Άλλα κορτικοστεροειδή: Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. προπιονική φλουτικαζόνη ή άλλα εισπνεόμενα ή ενδορινικά κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Η συγχωρήγηση με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δε συνιστάται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή αντισταθμίζει τον κίνδυνο, και σε αυτήν την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση άλλων κορτικοστεροειδών που εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. ενδορινικά χορηγούμενη ή εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.</p>
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)	Δεν έχει μελετηθεί. Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συστηματική δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ		
Μποξεντάνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της μποξεντάνης και του PREZISTA συγχωρηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μποξεντάνης στο πλάσμα. Η μποξεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθείται η ανεκτικότητα του ασθενούς στη μποξεντάνη.
ΑΝΤΪΪΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)		
NS3-4A αναστολείς πρωτεάσης		
Ελμπασβίρη/ γκραζοπρεβίρη	Το PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στην γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του CYP3A και του OATP1B)	Η ταυτόχρονη χρήση του PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γκλεκαπρεβίρη/ πιμπρεντασβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη. (αναστολή των P-gp, BCRP και/ή OATP1B1/3)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Υπερικό/ Βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)	Δεν έχει μελετηθεί. Το υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>) αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP450)	Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν το υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>) (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη υπερικό/βαλσαμόχορτο, διακόψτε το υπερικό/βαλσαμόχορτο και εάν είναι δυνατό ελέγξτε τα ιικά επίπεδα. Η έκθεση σε δαρουναβίρη (και επίσης η έκθεση σε ριτοναβίρη) μπορεί να αυξηθεί με τη διακοπή του υπερικού/βαλσαμόχορτου. Η επαγωγική δράση μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το υπερικό/βαλσαμόχορτο.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ HMG Co-A		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αναμένονται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχορηγούνται με PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης. (αναστολή του CYP3A)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης ή σιμβαστατίνης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση του PREZISTA συγχορηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ατορβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ατορβαστατίνη AUC ↑ 3-4 φορές ατορβαστατίνη C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 φορές ατορβαστατίνη C _{max} ↑ ≈ 2 φορές #δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση ατορβαστατίνης και PREZISTA συγχορηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται η έναρξη με δόση ατορβαστατίνης 10 mg μία φορά την ημέρα. Μια σταδιακή αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.
Πραβαστατίνη 40 mg εφάπαξ δόση	πραβαστατίνη AUC ↑ 81% [†] πραβαστατίνη C _{min} ND πραβαστατίνη C _{max} ↑ 63% [†] παρατηρήθηκε αύξηση έως και 5 φορές σε μια περιορισμένη υποομάδα ασθενών	Όταν απαιτείται χορήγηση πραβαστατίνης και PREZISTA συγχορηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση πραβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.

Ροσουβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ροσουβαστατίνη AUC ↑ 48% ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 144% με βάση δημοσιευμένα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Όταν απαιτείται χορήγηση ροσουβαστατίνης και PREZISTA συγχωρηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση ροσουβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη όταν συγχωρηγούνται. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχωρήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η₂-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C _{min} ↔ #δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να συγχωρηγωθεί με ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους Εβερόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί. Η έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά θα αυξηθεί όταν χορηγούνται παράλληλα με PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται.
ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ		
Σαλμετερόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και του PREZISTA συγχωρηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων παράτασης του διαστήματος QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Μεθαδόνη η εξατομικευμένη δόση ποικίλει από 55 mg έως 150 mg μία φορά την ημέρα	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C _{min} ↓ 15% R(-) μεθαδόνη C _{max} ↓ 24%	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της μεθαδόνης όταν ξεκινά η συγχωρήγηση με το συνδυασμό PREZISTA/ριτοναβίρη. Παρόλα αυτά, μπορεί να είναι απαραίτητη αυξημένη δόση μεθαδόνης όταν συγχωρηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα λόγω της επαγωγής του μεταβολισμού από τη ριτοναβίρη. Για το λόγο αυτό, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε μερικούς ασθενείς.

Βουπρενορφίνη/ ναλοξόνη 8/2 mg–16/4 mg μία φορά την ημέρα	βουπρενορφίνη AUC ↓ 11% βουπρενορφίνη C _{min} ↔ βουπρενορφίνη C _{max} ↓ 8% νορ- βουπρενορφίνη AUC ↑ 46% νορ- βουπρενορφίνη C _{min} ↑ 71% νορ- βουπρενορφίνη C _{max} ↑ 36% ναλοξόνη AUC ↔ ναλοξόνη C _{min} ND ναλοξόνη C _{max} ↔	Η κλινική συσχέτιση της αύξησης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νορ- βουπρενορφίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Μπορεί να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχωρηγείται με PREZISTA/ριτοναβίρη, αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Φαιντανύλη Οξυκωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση του ενισχυμένου PREZISTA με αυτά τα αναλγητικά.
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ		
Δροσπιρενόνη Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg μία φορά την ημέρα)	Δεν έχει μελετηθεί με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.	Όταν το PREZISTA συγχωρηγείται με ένα προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυνητικής εμφάνισης υπερκαλαιμίας.
Αιθινυλοιστραδιόλη Νορεθινδρόνη 35 μg/1 mg μία φορά την ημέρα	αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 44% ^β αιθινυλοιστραδιόλη C _{min} ↓ 62% ^β αιθινυλοιστραδιόλη C _{max} ↓ 32% ^β νορεθινδρόνη AUC ↓ 14% ^β νορεθινδρόνη C _{min} ↓ 30% ^β νορεθινδρόνη C _{max} ↔ ^β ^β με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Συνιστώνται εναλλακτικές ή πρόσθετες αντισυλληπτικές μέθοδοι όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχωρηγούνται με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ		
Ναλοξεγκόλη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση ενισχυμένου PREZISTA και ναλοξεγκόλης αντενδείκνυται.
ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας Αβαναφίλη Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη Βαρδεναφίλη	Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης [#] , παρατηρήθηκε συγκρίσιμη συστηματική έκθεση στη σιλντεναφίλη με χορήγηση εφάπαξ δόσης σιλντεναφίλης 100 mg μόνο και χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg σιλντεναφίλης σε συγχωρήγηση με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης.	Ο συνδυασμός αβαναφίλης και PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με PREZISTA συγχωρηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση του PREZISTA συγχωρηγούμενου με μικρή δόση ριτοναβίρης με σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη ή τανταλαφίλη, συνιστάται η εφάπαξ δόση της σιλντεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 25 mg σε 48 ώρες, η εφάπαξ δόση της βαρδεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg σε 72 ώρες ή η εφάπαξ δόση της τανταλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.

<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και της δαρουναβίρης συγχωρηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης στο πλάσμα. (αναστολή CYP3A)</p>	<p>Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλντεναφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συγχωρήγηση με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με σιλντεναφίλη (συμπεριλαμβανομένων οπτικών διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής). Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχωρήγηση του PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης και σιλντεναφίλη όταν αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης.</p>
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
<p>Ομεπραζόλη 20 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p>	<p>Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να συγχωρηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>
ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
<p>Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη</p> <p>Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Τα κατασταλτικά/υπνωτικά μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A. Η συγχωρήγηση με PREZISTA/ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχωρηγείται με PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεδομένα από ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μια πιθανή αύξηση στα επίπεδα της μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές.</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση PREZISTA με αυτά τα κατασταλτικά/υπνωτικά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χαμηλότερης δόσης των κατασταλτικών/υπνωτικών.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχωρηγείται με PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης, κάτι τέτοιο θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU) ή σε παρόμοιες συνθήκες, οι οποίες διασφαλίζουν στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλο ιατρικό χειρισμό σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά όταν χορηγούνται περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.</p> <p>PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με τριαζολάμη ή από στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΡΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ		
Δαποζετίνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με δαποζετίνη αντενδείκνυται.
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ		
Φεσοτεροδίνη Σολιφενασίνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Χρήση με προσοχή. Παρακολουθήστε τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης, μπορεί να είναι απαραίτητη μείωση της δόσης της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης.

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τη συνιστώμενη ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία).

† Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης του PREZISTA με 100 mg ριτοναβίρης και οποιουδήποτε άλλου HIV PI (π.χ. φουσαμπρεναβίρη και τιπραναβίρη) δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με HIV. Σύμφωνα με τις ισχύουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, γενικά δεν συνιστάται η διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης.

‡ Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με φουμαρική δισοπροξυλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ως γενικός κανόνας, όταν λαμβάνεται η απόφαση να χρησιμοποιηθούν αντιρετροϊκοί παράγοντες για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια για να μειωθεί ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από πειραματόζωα καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για την έκβαση της κύησης με δαρουναβίρη σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο γάλα και σε υψηλά επίπεδα (1.000 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε τοξικότητα. Εξαιτίας της πιθανότητας μετάδοσης του HIV και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να λάβουν οδηγίες να μη θηλάσουν κάτω από οποιαδήποτε περίσταση, εάν λαμβάνουν PREZISTA.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για τη δράση της δαρουναβίρης στη γονιμότητα. Δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα σε αρουραίους με θεραπεία δαρουναβίρης (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PREZISTA σε συνδυασμό με ριτοναβίρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αγωγές που περιείχαν PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν εκτιμάται η ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=2.613 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία οι οποίοι άρχισαν θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές

την ημέρα), 51,3% των ατόμων εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συνολική μέση διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς ήταν 95,3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές είναι διάρροια, ναυτία, εξάνθημα, κεφαλαλγία και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, θρομβοπενία, οστεονέκρωση, διάρροια, ηπατίτιδα και πυρεξία.

Στην ανάλυση των 96 εβδομάδων, το προφίλ ασφάλειας του PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία ήταν παρόμοιο με το προφίλ που διαπιστώθηκε με PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, εκτός από τη ναυτία που παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία. Αυτό χαρακτηριζόταν από ναυτία ήπιας έντασης. Δεν εντοπίστηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας στην ανάλυση των 192 εβδομάδων σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία, στους οποίους η μέση διάρκεια θεραπείας με PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα ήταν 162,5 εβδομάδες.

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	
όχι συχνές	έρπης απλός
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία
σπάνιες	αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία
όχι συχνές	ουρική αρθρίτιδα, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, υπεργλυκαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη, μειωμένη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογονάση του αίματος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	αϋπνία

όχι συχνές	κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, διαταραχή ύπνου, ανώμαλα όνειρα, εφιάλτες, μειωμένη γενετήσια ορμή
σπάνιες	συγχυτική κατάσταση, μεταβολή διάθεσης, ανησυχία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
συχνές	κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη
όχι συχνές	λήθαργος, παραισθησία, υπαισθησία, δυσγευσία, διαταραχή στην προσοχή, δυσλειτουργία της μνήμης, υπνηλία
σπάνιες	συγκοπή, σπασμοί, αγευσία, διαταραχή του ρυθμού του ύπνου
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπεραιμία του επιπεφυκότα, ξηροφθαλμία
σπάνιες	οπτική διαταραχή
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
όχι συχνές	ίλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ταχυκαρδία
σπάνιες	οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπέρταση, έξαψη
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	
όχι συχνές	δύσπνοια, βήχας, επίσταξη, ερεθισμός του λαιμού
σπάνιες	ρινόρροια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια
συχνές	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, αυξημένη αμυλάση αίματος, δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αφθώδης στοματίτιδα, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, αυξημένη λιπάση, ερυγή, στοματική δυσαισθησία
σπάνιες	στοματίτιδα, αιματέμεση, χειλίτιδα, ξηρά χείλη, επίχρυστη γλώσσα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση
όχι συχνές	ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατομεγαλία, αυξημένη τρανσαμινάση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση

<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες και κνησμώδες εξάνθημα), κνησμός
όχι συχνές	αγγειοοίδημα, γενικευμένο εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, έκζεμα, ερύθημα, υπερίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, αλωπεκία, ακμή, ξηροδερμία, μελάγχρωση των νυχιών
σπάνιες	DRESS, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, βλάβη δέρματος, ξηροδερμία
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
όχι συχνές	μυαλγία, οστεονέκρωση, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, άλγος σε άκρο, οστεοπόρωση, αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση του αίματος
σπάνιες	μυοσκελετική δυσκαμψία, αρθρίτιδα, δυσκαμψία των αρθρώσεων
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
όχι συχνές	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, πρωτεϊνουρία, χολερυθρινουρία, δυσουρία, νυκτουρία, αυξημένη ποσότητα ούρων
σπάνιες	μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	εξασθένηση, κόπωση
όχι συχνές	πυρεξία, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση θερμού, ευερεθιστότητα, άλγος
σπάνιες	ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση, ξήρωση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Σε κλινικές μελέτες, το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο έως μέτριο, συχνά εμφανιζόταν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας και αποκαθίστατο με τη συνέχιση της χορήγησης. Σε περιπτώσεις σοβαρής δερματικής αντίδρασης βλέπε την προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4.

Κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος ανάπτυξης της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία, εξάνθημα, ασχέτως υπαιτιότητας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με σχήματα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς PREZISTA/ριτοναβίρη. Το εξάνθημα που θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι ήταν φαρμακοεξαρτώμενο παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που προσαρμόστηκαν στην έκθεση (όλων των αιτιολογιών) ήταν 10,9, 4,2, και 3,8 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα, και για το φαρμακοεξαρτώμενο εξάνθημα ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετικές διαταραχές

Αυξημένη CRP, μυαλγία, μυοσίτιδα, και σπάνια ραβδομύλυση έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία σε αιμοφιλικούς ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς αναστολείς της πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στην ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας στις 48 εβδομάδες από τρεις δοκιμές Φάσης II. Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι πληθυσμοί ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1):

- 80 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία ηλικίας από 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg που έλαβαν δισκία PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 21 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg (16 συμμετέχοντες από 15 kg έως < 20 kg) που έλαβαν πόσιμο εναιώρημα PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 12 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg οι οποίοι έλαβαν δισκία PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συνολικά, το προφίλ της ασφάλειας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας Β και/ή της ηπατίτιδας C

Ανάμεσα σε 1.968 ασθενείς που είχαν εμπειρία με θεραπεία που ελάμβαναν PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα, 236 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη ηπατίτιδας Β ή C. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν κατά την εισαγωγή στη θεραπεία και προερχόμενες από τη θεραπεία αυξήσεις ηπατικής τρανσαμινάσης σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία με PREZISTA συγχρησιμοποιούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Έχουν χορηγηθεί μεμονωμένες δόσεις έως και 3.200 mg δαρουναβίρης ως πόσιμο διάλυμα μόνη της και έως και 1.600 mg δαρουναβίρης σε μορφή δισκίων σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές χωρίς δυσμενείς συμπτωματικές επιδράσεις.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με PREZISTA. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με PREZISTA αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Επειδή η δαρουναβίρη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό στις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοκάθαρση να είναι ωφέλιμη στη σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE10.

Μηχανισμός δράσης

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του διμερισμού και της καταλυτικής δράσης της πρωτεάσης HIV-1 (K_D 4,5 x 10⁻¹²M). Αναστέλλει εκλεκτικά τη σχάση των κωδικοποιημένων από τον HIV Gag-Pol πολυπρωτεϊνών στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα, αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο το σχηματισμό ώριμων μολυσματικών σωματίων του ιού.

Αντιϊκή δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη παρουσιάζει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικών απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T-κυττάρων, σε μονοκύτταρα κύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα με διάμεσες τιμές EC₅₀ που κυμαίνονται από 1,2 έως 8,5 nM (0,7 έως 5,0 ng/ml). Η δαρουναβίρη εμφανίζει αντιϊκή δραστηριότητα *in vitro* έναντι ευρέως φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) και της ομάδας O με τιμές EC₅₀ να κυμαίνονται από < 0,1 έως 4,3 nM.

Αυτές οι τιμές EC₅₀ είναι πολύ μικρότερες του 50% της συγκέντρωσης κυτταρικής τοξικότητας που κυμαίνεται από 87 μM έως > 100 μM.

Αντοχή

Η *in vitro* επιλογή ιών ανθεκτικών στη δαρουναβίρη από τον αρχέγονο τύπο HIV-1 ήταν παρατεταμένη (> 3 έτη). Οι επιλεγμένοι ιοί ήταν ανίκανοι να αναπτυχθούν παρουσία συγκεντρώσεων δαρουναβίρης άνω των 400 nM. Επιλεγμένοι ιοί σε αυτές τις συνθήκες και οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη (εύρος: 23 - 50-φορές) παρουσίασαν 2 έως 4 υποκαταστάσεις αμινοξέων στο γονίδιο της πρωτεάσης. Η μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη των ιών που αναδείχθηκαν από το πείραμα επιλογής δεν μπορούσε να εξηγηθεί από την εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων της πρωτεάσης.

Τα δεδομένα κλινικών δοκιμών από ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (μελέτη TITAN και συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών POWER 1, 2 και 3 και των μελετών DUET 1 και 2) έδειξαν ότι η ιολογική ανταπόκριση στο PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης μειώθηκε όταν 3 ή περισσότερες Μεταλλάξεις Σχετιζόμενες με Ανθεκτικότητα (RAMs)

της δαρουναβίρης (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V και L89V) ήταν παρούσες κατά την έναρξη ή όταν αυτές αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αυξανόμενη πολλαπλάσια μεταβολή της αρχικής τιμής της δαρουναβίρης στην EC₅₀ (Fold Change, FC) σχετίστηκε με μειούμενη ιολογική ανταπόκριση. Αναγνωρίστηκαν μια κατώτερη και ανώτερη κλινική διακοπή των 10 και 40. Τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC ≤ 10 κατά την έναρξη είναι ευαίσθητα, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC > 10 έως 40 έχουν μειωμένη ευαισθησία, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές FC > 40 είναι ανθεκτικά (βλέπε Κλινικά αποτελέσματα).

Οι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που έπαιρναν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία μέσω υποτροπής, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι στην τιπραναβίρη στην έναρξη, παρέμειναν ευαίσθητοι στην τιπραναβίρη μετά τη θεραπεία, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Οι χαμηλότεροι ρυθμοί εμφάνισης ανθεκτικού ιού HIV παρατηρούνται σε ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενη εμπειρία από θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά δαρουναβίρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη των μεταλλάξεων της πρωτεάσης HIV-1 και την απώλεια της ευαισθησίας στους αναστολείς της πρωτεάσης (PI) σε ιολογικές αποτυχίες στα τελικά σημεία των μελετών ARTEMIS, ODIN και TITAN.

	ARTEMIS Εβδομάδα 192	ODIN Εβδομάδα 48		TITAN Εβδομάδα 48
	PREZISTA/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	PREZISTA/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=294	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=296	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=298
Συνολικός αριθμός ιολογικών αποτυχιών ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Ασθενείς που υποτροπίασαν	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ασθενείς που δεν κατεστάλησαν ποτέ	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Αριθμός ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους γονότυπους στην έναρξη/στο τέλος της θεραπείας, που ανέπτυξαν μεταλλάξεις ^β στο τελικό σημείο, n/N				
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Αριθμός ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους φαινότυπους στην έναρξη/στο τέλος της θεραπείας, που έδειξαν απώλεια της ευαισθησίας σε αναστολείς της πρωτεάσης (PI) στο τελικό σημείο σε σχέση με την έναρξη, n/N				
Αναστολέας πρωτεάσης (PI)				
δαρουναβίρη	0/39	1/58	0/41	3/26
αμπρεναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/22
αταζαναβίρη	0/39	2/56	0/40	0/22
ινδιναβίρη	0/39	2/57	0/40	1/24
λοπιναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/23
σακουιναβίρη	0/39	0/56	0/40	0/22
τιπραναβίρη	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Αλγόριθμος TLOVR censored χωρίς ιολογική αποτυχία βασισμένος σε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, εκτός από τη μελέτη TITAN (HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml)

^β κατάλογοι IAS-USA

Διασταυρούμενη ανοχή

Η τιμή FC της δαρουναβίρης ήταν μικρότερη του 10 για το 90% των 3.309 κλινικά απομονωθέντων στελεχών που ήταν ανθεκτικά στην αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και/ή στην τιπραναβίρη, καταδεικνύοντας ότι οι ιοί που έχουν ανοχή στους περισσότερους PIs, παραμένουν ευαίσθητοι στη δαρουναβίρη.

Στις ιολογικές αποτυχίες της μελέτης ARTEMIS δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη ανοχή με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης (PIs).

Κλινικά αποτελέσματα

Ενήλικες ασθενείς

Για τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg ή το πόσιμο εναιώρημα 100 mg/ml.

Αποτελεσματικότητα του PREZISTA 600 mg δύο φορές την ημέρα συγχρηγούμενο με 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας του PREZISTA συγχρηγούμενου με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία βασίζονται στην ανάλυση των 96 εβδομάδων της μελέτης Φάσης III *TITAN* σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν έχουν λάβει ξανά λοπιναβίρη, στην ανάλυση των 48 εβδομάδων της μελέτης Φάσης III *ODIN* σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που δεν είχαν DRV-RAMs και στις αναλύσεις των δεδομένων των 96 εβδομάδων από τις μελέτες Φάσης IIb *POWER 1* και *2* σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και υψηλό επίπεδο ανοχής σε PI.

Η *TITAN* είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη ανοικτή μελέτη Φάσης III που συγκρίνει το PREZISTA σε συγχρήγηση με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (400/100 mg δύο φορές την ημέρα) σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που έχουν προσβληθεί από HIV-1 και δεν έχουν λάβει ξανά λοπιναβίρη. Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε Βέλτιστη Αγωγή Υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBR) που αποτελείται από τουλάχιστον 2 αντιρετροϊκά (NRTIs με ή χωρίς NNRTIs).

Ο παρακάτω πίνακας εμφανίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την ανάλυση των 48 εβδομάδων στη μελέτη *TITAN*.

TITAN			
Αποτελέσματα	PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=298	Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=297	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9, 18,1) ^β
διάμεση μεταβολή αριθμού κυττάρων CD4+ από την έναρξη (x 10 ⁶ /l) ^γ	88	81	

^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

^β Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

^γ NC=F

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία των 48 εβδομάδων με PREZISTA/ριτοναβίρη, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα < 400 και < 50 αντίγραφα/ml, αποδείχθηκε (στο προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό ITT όσο και για τον πληθυσμό OP. Αυτά τα

αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από τα δεδομένα των αναλύσεων των 96 εβδομάδων θεραπείας στη μελέτη *TITAN*, με το 60,4% των ασθενών της ομάδας του PREZISTA/ριτοναβίρη να έχουν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 96 σε σύγκριση με το 55,2% της ομάδας της λοπιναβίρης/ριτοναβίρη [διαφορά: 5,2%, 95% CI (-2,8, 13,1)].

Η **ODIN** είναι μία ανοικτή μελέτη Φάσης III, τυχαιοποιημένη, η οποία συγκρίνει το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα με το PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και των οποίων ο έλεγχος πριν την ένταξη για τους γονότυπους που εμφανίζουν αντοχή στη δαρουναβίρη δεν έδειξε να υπάρχουν RAMs για τη δαρουναβίρη (δηλαδή V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) και οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA > 1.000 αντίγραφα/ml στον έλεγχο πριν την ένταξη στη μελέτη. Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας βασίζεται στις 48 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παρακάτω πίνακα). Και στα δύο σκέλη της μελέτης χρησιμοποιήθηκε βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBR) με ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Αποτελέσματα	PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα + OBR N=294	PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=296	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α Με αρχικές τιμές HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml) < 100.000 ≥ 100.000 Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων ($\times 10^6/l$) ≥ 100 < 100 Με κλάδο HIV-1 Τύπου B Τύπου AE Τύπου C Άλλο ^γ	72,1% (212) 77,6% (198/255) 35,9% (14/39) 75,1% (184/245) 57,1% (28/49) 70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	70,9% (210) 73,2% (194/265) 51,6% (16/31) 72,5% (187/258) 60,5% (23/38) 64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	1,2% (-6,1, 8,5) ^β 4,4% (-3,0, 11,9) -15,7% (-39,2, 7,7) 2,6% (-5,1, 10,3) -3,4% (-24,5, 17,8) 6,1% (-3,4, 15,6) -0,7% (-14,0, 12,6) -6,1% (-2,6, 13,7) -28,2% (-51,0, -5,3)
Μέση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη ($\times 10^6/l$) ^ε	108	112	-5 ^δ (-25, 16)

^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

^β Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

^γ Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, και CRF06_CPX

^δ Διαφορά των μέσων

^ε Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

Στις 48 εβδομάδες, η ιολογική ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα στο πλάσμα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, με θεραπεία με PREZISTA/ritonavir 800/100 mg μία φορά την ημέρα αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη (σύμφωνα με το προκαθορισμένο όριο 12% της μη κατωτερότητας) σε σύγκριση με PREZISTA/ritonavir 600/100 mg δύο φορές την ημέρα για τους πληθυσμούς ITT και OP.

Το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που συνδέονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4). Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με υποτύπους HIV-1 εκτός του B.

Οι **POWER 1** και **POWER 2** είναι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές οι οποίες σύγκριναν το PREZISTA συγχωρηγούμενο με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με μία ομάδα ελέγχου που λάμβανε ένα σχήμα με PI που είχε επιλέξει ο ερευνητής σε ασθενείς μολυσμένους με τον ιό HIV-1 οι οποίοι είχαν προηγούμενα αποτύχει σε περισσότερα από 1 σχήματα που περιείχαν PI. Και στις δύο μελέτες χρησιμοποιήθηκε μία OBR αποτελούμενη από τουλάχιστον 2 NRTIs με ή χωρίς ενφουβιρίδη (ENF).

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων και των 96 εβδομάδων από τα συγκεντρωτικά στοιχεία των δοκιμών **POWER 1** και **POWER 2**.

Συγκεντρωτικά δεδομένα της POWER 1 και POWER 2						
	48 Εβδομάδες			96 Εβδομάδες		
Εκβάσεις	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα n=131	Έλεγχος n=124	Θεραπευτική διαφορά	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα n=131	Έλεγχος n=124	Θεραπευτική ή διαφορά
HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%, 44,1%) ^γ	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1, 40,0) ^γ
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 ⁶ /l) ^β	103	17	86 (57, 114) ^γ	133	15	118 (83,9, 153,4) ^γ

^α Αναπλήρωση με βάση τον αλγόριθμο TLOVR

^β Αναπλήρωση σύμφωνα με τη μεταφορά προς τα εμπρός της τελευταίας παρατήρησης.

^γ 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η ανάλυση των δεδομένων των 96 εβδομάδων θεραπείας στις δοκιμές **POWER** απέδειξαν παρατεταμένη αντιρετροϊκή αποτελεσματικότητα και ανοσολογικό πλεονέκτημα.

Από τους 59 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν με πλήρη ιική καταστολή (< 50 αντίγραφα/ml) κατά την εβδομάδα 48, 47 ασθενείς (80% αυτών που ανταποκρίθηκαν κατά την εβδομάδα 48) εξακολούθησαν να παρουσιάζουν ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 96.

Αρχικός γονότυπος ή φαινότυπος και ιολογική έκβαση

Ο αρχικός γονότυπος και η FC της δαρουναβίρης (αλλαγή στην ευαισθησία σχετιζόμενη με το πρότυπο) αποδείχθηκε ότι είναι ένας προγνωστικός παράγοντας της ιολογικής έκβασης.

*Ποσοστό (%) των ασθενών με ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 24) στο PREZISTA συγχωρηγούμενο με ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) ανάλογα με το γονότυπο κατά την έναρξη^α, την FC της δαρουναβίρης κατά την έναρξη και με χρήση ενφουβιρίδης (ENF): Ως ανάλυση θεραπευμένων των μελετών **POWER** και **DUET**.*

Ανταπόκριση (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml την εβδομάδα 24) %, n/N	Αριθμός μεταλλάξεων κατά την έναρξη ^α				DRV FC κατά την έναρξη ^β			
	Όλα τα εύρη	0-2	3	≥ 4	Όλα τα εύρη	≤ 10	10-40	> 40
Όλοι οι ασθενείς	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Ασθενείς που δεν λαμβάνουν/που έχουν λάβει ξανά ENF ^γ	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά ENF ^δ	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24
--	----------------	----------------	--------------	--------------	----------------	----------------	--------------	-------------

^α Αριθμός μεταλλάξεων από τη λίστα των μεταλλάξεων που σχετίζονται με μειωμένη ανταπόκριση στο PREZISTA/ριτοναβίρη (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V ή L89V)

^β Πολλαπλάσια μεταβολή στην EC₅₀ (fold change)

^γ “Ασθενείς που δεν λαμβάνουν/που έχουν λάβει ξανά ENF” είναι ασθενείς που δεν είχαν λάβει ENF ή που έλαβαν ENF αλλά όχι για πρώτη φορά

^δ “Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ξανά ENF” είναι ασθενείς που έλαβαν ENF για πρώτη φορά

Παιδιατρικοί ασθενείς

Για τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας 12 έως 17 ετών, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg ή για το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA 100 mg/ml.

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία από την ηλικία των 6 έως < 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg

Η **DELPHI** είναι μια ανοιχτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης II στην οποία αξιολογούνται οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα του PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης σε 80 παιδιατρικούς ασθενείς, με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν PREZISTA/ ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.2 για συνιστώμενες δοσολογίες ανά σωματικό βάρος). Η ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως μια μείωση του HIV-1 RNA ιικού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά 1,0 log₁₀ έναντι της έναρξης της θεραπείας.

Στη μελέτη, στους ασθενείς που υπήρχε το ενδεχόμενο να διακόψουν τη θεραπεία λόγω δυσανεξίας στο πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης (π.χ. αποστροφή γεύσης) τους επιτράπη να στραφούν στο σκεύασμα καψακίου. Από τους 44 ασθενείς που ελάμβαναν πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης, οι 27 άλλαξαν στο σκεύασμα καψακίου των 100 mg και υπερέβησαν τη δόση ριτοναβίρης που βασιζόταν στο βάρος χωρίς μεταβολές στην παρατηρούμενη ασφάλεια.

DELPHI	
Αποτελέσματα 48 εβδομάδων	PREZISTA/ριτοναβίρη N=80
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	47,5% (38)
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη ^β	147

^α Αναπλήρωση σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

^β Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία θεωρούνται αποτυχία καταλογισμού: οι ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα αναπληρώθηκαν με αλλαγή ίση με 0.

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR για τη μη-ιολογική αποτυχία, 24 (30,0%) ασθενείς παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, από τους οποίους οι 17 (21,3%) ασθενείς υποτροπίασαν και οι 7 (8,8%) ασθενείς δεν ανταποκρίθηκαν.

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία από την ηλικία των 3 έως < 6 ετών

Η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αποτελεσματικότητα του PREZISTA/ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες σε 21 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg αξιολογήθηκε σε μία ανοικτή δοκιμή Φάσης II, την **ARIEL**. Οι ασθενείς έλαβαν ένα δοσολογικό σχήμα βασισμένο στο σωματικό βάρος δύο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς που ζύγισαν 10 kg έως < 15 kg έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 25/3 mg/kg δύο φορές την ημέρα και οι ασθενείς που ζύγισαν 15 kg έως < 20 kg έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 375/50 mg δύο φορές την ημέρα. Την εβδομάδα 48, η ιολογική ανταπόκριση, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένο ιικό φορτίο στο πλάσμα < 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/ml,

αξιολογήθηκε σε 16 παιδιατρικούς ασθενείς 15 kg έως < 20 kg και 5 παιδιατρικούς ασθενείς 10 kg έως < 15 kg που έλαβαν PREZISTA/ριτοναβίρη σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις με βάση το σωματικό βάρος).

ARIEL		
Αποτελέσματα την εβδομάδα 48	PREZISTA/ριτοναβίρη	
	10 kg έως < 15 kg N=5	15 kg έως < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	80,0% (4)	81,3% (13)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την αρχική τιμή ^β	4	4
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή ^β	16	241

^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

^β NC=F

Περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας διατίθενται για παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 15 kg και δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία.

Κύηση και μετά τον τοκετό

Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800/100 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με αγωγή υποβάθρου αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή 36 εγκύων γυναικών (18 σε κάθε σκέλος) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, και μετά τον τοκετό. Η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο της μελέτης και στα δύο σκέλη. Καμία μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί δεν εμφανίστηκε στα βρέφη που γεννήθηκαν από τα 31 άτομα που έμειναν σε αντιρετροϊκή θεραπεία μέχρι τη γέννηση. Δεν υπήρξαν νέα κλινικά σημαντικά ευρήματα για την ασφάλεια συγκριτικά με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης σε ενήλικες οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV-1 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης, συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη, έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1. Η έκθεση στη δαρουναβίρη ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν μολυνθεί από HIV-1 συγκριτικά με τους υγιείς. Η αυξημένη έκθεση στη δαρουναβίρη στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1 σε σύγκριση με τους υγιείς, μπορεί να εξηγηθεί από τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις α₁-όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AAG) στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη δέσμευση της δαρουναβίρης στην AAG στο πλάσμα και ως εκ τούτου, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Η ριτοναβίρη αναστέλλει το CYP3A, και με αυτό τον τρόπο αυξάνονται σημαντικά οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα.

Απορρόφηση

Η δαρουναβίρη απορροφάται ταχέως μετά από στόματος χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση της δαρουναβίρης στο πλάσμα, παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, επιτυγχάνεται εντός 2,5 - 4,0 ωρών.

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης μόνο δαρουναβίρης 600 mg ήταν περίπου 37% και αυξήθηκε σε περίπου 82% με την παρουσία 100 mg ριτοναβίρης χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν μία σχεδόν 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από το στόμα μία εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν χορηγήθηκε χωρίς τροφή, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της δαρουναβίρης παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι 30% μικρότερη σε σύγκριση με τη λήψη της με τροφή. Ως εκ τούτου, τα

δισκία PREZISTA πρέπει να λαμβάνονται μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη.

Κατανομή

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κατά περίπου 95% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της δαρουναβίρης, χορηγούμενης μόνη της, ήταν $88,1 \pm 59,0$ l (Μέση τιμή \pm SD) και αυξήθηκε σε $131 \pm 49,9$ l (Μέση τιμή \pm SD) παρουσία ριτοναβίρης 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Βιομετασχηματισμός

In vitro πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα (HLMs) καταδεικνύουν ότι η δαρουναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ηπατικό σύστημα του κυτοχρώματος και σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A4. Μία δοκιμή της ^{14}C -δαρουναβίρης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση δαρουναβίρης με ριτοναβίρη 400/100 mg οφειλόταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 οξειδωτικοί μεταβολίτες της δαρουναβίρης στον άνθρωπο. Όλοι έδειξαν δράση η οποία ήταν τουλάχιστον 10 φορές μικρότερη από τη δράση της δαρουναβίρης κατά του αρχέγονου τύπου HIV.

Αποβολή

Μετά από μία δόση 400/100 mg ^{14}C -δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της ^{14}C -δαρουναβίρης ανευρίσκεται στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Αμεταβόλιση δαρουναβίρη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 41,2% και 7,7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της δαρουναβίρης ήταν περίπου 15 ώρες όταν συνδυάστηκε με ριτοναβίρη.

Η ενδοφλέβια κάθαρση δαρουναβίρης (150 mg) χορηγούμενη μόνη της και παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, ήταν 32,8 l/h και 5,9 l/h, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη δύο φορές την ημέρα σε 74 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg, έδειξαν ότι οι χορηγούμενες δόσεις PREZISTA/ριτοναβίρης που βασίζονταν στο βάρος, είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη συγκρίσιμη με αυτήν των ενηλίκων που λαμβάνουν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη δύο φορές την ημέρα σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι δοσολογίες που βασίζονται στο βάρος οδηγούν σε έκθεση σε δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν, ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, έδειξε ότι το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα οδηγεί σε έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα. Ως εκ τούτου, η ίδια δοσολογία μία φορά την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους με εμπειρία στη θεραπεία ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα σε 10 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 14 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι δοσολογίες που βασίζονται στο βάρος οδηγούν σε έκθεση σε δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2). Επιπρόσθετα, το φαρμακοκινητικό μοντέλο και η προσομοίωση της έκθεσης σε δαρουναβίρη στους παιδιατρικούς ασθενείς του εύρους των ηλικιών 3 έως < 18 ετών επιβεβαίωσε την έκθεση σε δαρουναβίρη όπως παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες και επέτρεψε την ταυτοποίηση των υπολογιζόμενων με βάση το βάρος δοσολογικών σχημάτων PREZISTA/ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 15 kg και είτε δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν είτε έχουν εμπειρία στη θεραπεία χωρίς DRV-RAMs* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4 + ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν είχε σημαντική διαφορά στο ηλικιακό εύρος (18 έως 75 ετών) που αξιολογήθηκε σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV (n=12, ηλικία ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρόλα αυτά, μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Φύλο

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στη δαρουναβίρη (16,8%) στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες που έχουν μολυνθεί από HIV. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σχετιζόμενη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με ^{14}C -δαρουναβίρη με ριτοναβίρη, έδειξαν ότι περίπου το 7,7% της χορηγηθείσας δόσης της δαρουναβίρης απεκκρίνεται στα ούρα αμεταβόλιση.

Παρόλο που η δαρουναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl μεταξύ 30 - 60 ml/min, n=20) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με PREZISTA συγχρηγούμενο με ριτοναβίρη (600/100 mg) δύο φορές την ημέρα, καταδείχθηκε ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαρουναβίρης σε άτομα με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A, n=8) και μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B, n=8) ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με αυτές των υγιών εθελοντών. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης ήταν περίπου 55% (Child-Pugh Κατηγορία A) και 100% (Child-Pugh Κατηγορία B) υψηλότερες, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της αύξησης είναι άγνωστη και κατά συνέπεια το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν έχει ακόμα μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Κύηση και μετά τον τοκετό

Η έκθεση στην ολική δαρουναβίρη και στη ριτοναβίρη μετά την πρόσληψη δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος ήταν γενικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Ωστόσο, για τη μη δεσμευμένη (δηλαδή την ενεργή) δαρουναβίρη, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν λιγότερο μειωμένες κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό, εξαιτίας μιας αύξησης στο μη δεσμευμένο κλάσμα της δαρουναβίρης κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=12)^a	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=12)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min} , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

^a n=11 για AUC_{12h}

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=17)	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=15)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές για το ίδιο άτομο των C_{max} , AUC_{12h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 28%, 26% και 26% χαμηλότερες αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό, κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C_{max} , AUC_{12h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 18%, 16% χαμηλότερες και 2% υψηλότερη, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές για το ίδιο άτομο των C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 33%, 31% και 30% χαμηλότερες αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 29%, 32% και 50% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα έχουν διεξαχθεί με εκθέσεις έως και τα επίπεδα κλινικής έκθεσης με δαρουναβίρη χορηγούμενη μόνη της σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους και σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε αρουραίους και σκύλους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια, σε αρουραίους και σκύλους, υπήρξαν μόνο περιορισμένες δράσεις της θεραπείας με δαρουναβίρη. Στα τρωκτικά, τα βασικά όργανα-στόχοι που ταυτοποιήθηκαν ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, το σύστημα πήξης του αίματος, το ήπαρ και ο θυρεοειδής αδένας. Παρατηρήθηκε μία ποικίλη, αλλά περιορισμένη μείωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα μαζί με αυξήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής.

Αλλαγές παρατηρήθηκαν στο ήπαρ (υπερτροφία ηπατοκυττάρων, σχηματισμός κενοτοπίων, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) και στο θυρεοειδή αδέν (θηλακίωδης υπερτροφία). Στον αρουραίο, ο συνδυασμός δαρουναβίρης με ριτοναβίρη οδήγησε σε μικρή αύξηση στην επίδραση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων, στο ήπαρ και στο θυρεοειδή αδέν και σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ίνωσης των νησιδίων του παγκρέατος (μόνο σε αρσενικούς αρουραίους) σε σύγκριση με τη θεραπεία δαρουναβίρης χορηγούμενης μόνη της. Στους σκύλους, δεν ταυτοποιήθηκαν σημαντικά τοξικολογικά

ευρήματα ή όργανα στόχοι έως και σε εκθέσεις ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Σε μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε αρουραίους, ο αριθμός των ωχρινικών σωματίων και οι εμφυτεύσεις μειώθηκαν παρουσία μητρικής τοξικότητας. Διαφορετικά, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα με χορήγηση δαρουναβίρης έως και 1.000 mg/kg/ημέρα και επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα (AUC - 0,5 φορές) από αυτά των ανθρώπων στην κλινικά συνιστώμενη δόση. Μέχρι τα ίδια δοσολογικά επίπεδα, δεν εμφανίστηκε τερατογένεση με τη δαρουναβίρη σε αρουραίους και κουνέλια όταν ήταν σε θεραπεία μόνο με δαρουναβίρη είτε σε ποντίκια όταν ήταν σε θεραπεία με συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλότερα από αυτά της συνιστώμενης κλινικής δόσης σε ανθρώπους. Στην εκτίμηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η δαρουναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη, προκάλεσε μια παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους πριν από τον απογαλακτισμό και υπήρξε μια μικρή καθυστέρηση στο άνοιγμα των οφθαλμών και ωτών. Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη προκάλεσε μείωση του αριθμού των νεογνών που παρουσίαζαν αντανακλαστική ανταπόκριση κατά την ημέρα 15 της γαλουχίας και μειωμένη επιβίωση του νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να ήταν δευτερεύουσες της έκθεσης του νεογνού στη δραστική ουσία μέσω του μητρικού γάλακτος και/ή της τοξικότητας στη μητέρα. Δεν επηρεάστηκαν οι λειτουργίες μετά τον απογαλακτισμό με τη χορήγηση δαρουναβίρης μόνης της ή σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Σε νεαρούς αρουραίους που ελάμβαναν δαρουναβίρη μέχρι τις ημέρες 23 - 26, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, με σπασμούς σε ορισμένα ζώα. Η έκθεση στο πλάσμα, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με ενήλικες αρουραίους μετά από συγκρίσιμες δόσεις σε mg/kg μεταξύ των ημερών 5 και 11 της ζωής τους. Μετά την ημέρα 23 της ζωής τους, η έκθεση ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενήλικων αρουραίων. Η αυξημένη έκθεση ήταν πιθανή τουλάχιστον εν μέρει εξαιτίας της ανωριμότητας των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο σε νεαρά ζώα. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα που να σχετίζεται με τη θεραπεία σε νεαρούς αρουραίους που τους δόθηκε δόση 1.000 mg/kg δαρουναβίρης (εφάπαξ δόση) την ημέρα 26 της ζωής τους ή που τους δόθηκαν 500 mg/kg (επαναλαμβανόμενη δόση) από την ημέρα 23 έως 50 της ζωής τους, και οι εκθέσεις και το τοξικολογικό προφίλ ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Λόγω αβεβαιότητας σχετικά με το ρυθμό ανάπτυξης του ανθρώπινου αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των ηπατικών ενζύμων, το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με μικρή δόση ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών.

Η δαρουναβίρη αξιολογήθηκε για καρκινογόνο δυναμικό με από στόματος χορήγηση μέσω καθετήρα σε ποντίκια και αρουραίους για έως και 104 εβδομάδες. Ημερήσιες δόσεις των 150, 450 και 1.000 mg/kg χορηγήθηκαν σε ποντίκια και δόσεις των 50, 150 και 500 mg/kg χορηγήθηκαν σε αρουραίους. Σε αρσενικά και θηλυκά και των δύο ειδών παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων. Σημειώθηκαν αδενώματα θυλακοειδών κυττάρων θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους. Η χορήγηση δαρουναβίρης σε ποντίκια ή αρουραίους δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης οποιουδήποτε άλλου καλοήθους ή κακοήθους νεοπλασματος. Οι ηπατοκυτταρικοί και θυρεοειδικοί όγκοι που παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά θεωρείται ότι έχουν περιορισμένη συσχέτιση με τον άνθρωπο. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δαρουναβίρης σε αρουραίους προκάλεσε επαγωγή ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων και αύξησε την απομάκρυνση της θυρεοειδικής ορμόνης, που προδιαθέτουν τους αρουραίους, αλλά όχι τους ανθρώπους, για νεοπλασμάτα θυρεοειδούς. Στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, οι συστηματικές εκθέσεις (βάσει της AUC) στη δαρουναβίρη ήταν, αναλογικά με εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις πολλαπλάσιες κατά 0,4 έως 0,7 φορές (ποντίκια) και κατά 0,7 έως 1 φορά (αρουραίοι).

Ύστερα από 2 χρόνια χορήγησης δαρουναβίρης με εκθέσεις ίδιες ή χαμηλότερες εκείνων του ανθρώπου, παρατηρήθηκαν ηπατικές μεταβολές σε ποντίκια (νέφρωση) και αρουραίους (χρόνια εξελισσόμενη νεφροπάθεια).

Η δαρουναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιόγόνος ή γονιδιοτοξική σε μία πληθώρα δοκιμασιών *in vitro* και *in vivo*, που περιελάμβαναν ανάστροφη μετάλλαξη βακτηριδίων (AMES), χρωμοσωμική εκτροπή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

PREZISTA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου
Κροσποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης

PREZISTA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου
Κροσποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης

PREZISTA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου
Κροσποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Κίτρινο (E110)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PREZISTA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πλαστική, αδιαφανής, λευκή φιάλη των 160 ml από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που περιέχει 480 δισκία, η οποία διαθέτει πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP). Μέγεθος συσκευασίας με μία φιάλη.

PREZISTA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πλαστική, αδιαφανής, λευκή φιάλη των 160 ml από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που περιέχει 240 δισκία, η οποία διαθέτει πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP). Μέγεθος συσκευασίας με μία φιάλη.

PREZISTA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πλαστική, αδιαφανής, λευκή φιάλη των 160 ml από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που περιέχει 60 δισκία, η οποία διαθέτει πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP). Μέγεθος συσκευασίας με μία φιάλη.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PREZISTA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/06/380/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Φεβρουαρίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
PREZISTA 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

PREZISTA 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα). Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο περιέχει 0,834 mg κίτρινο (E110).

PREZISTA 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

PREZISTA 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ανοιχτό πορτοκαλί ωοειδές δισκίο 19,1 mm, που έχει εγχάραξη “400MG” στη μία πλευρά και “TMC” στην άλλη πλευρά.

PREZISTA 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Σκούρο κόκκινο ωοειδές δισκίο 20,0 mm, που έχει εγχάραξη “800” στη μία πλευρά και “T” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PREZISTA, συγχρησιμοποιούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1).

Το PREZISTA, συγχρησιμοποιούμενο με κομπισιστάτη ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να παρέχουν κατάλληλα δοσολογικά σχήματα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό HIV-1 σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 3 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg:

- που λαμβάνουν πρώτη φορά αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) (βλέπε παράγραφο 4.2).
- που έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ \geq 100 κύτταρα x 10⁶/l. Προκειμένου να αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας με PREZISTA σε τέτοιους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART), ο έλεγχος του γονότυπου πρέπει να καθοδηγεί τη χρήση του PREZISTA (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV. Μετά την έναρξη της θεραπείας με PREZISTA, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην αλλάζουν τη δοσολογία, τη δοσολογική μορφή ή να διακόπτουν τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσουν με τον επαγγελματία υγείας τους.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το εάν χρησιμοποιούνται η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής. Επομένως, η δαρουναβίρη ενδέχεται να έχει διαφορετικές αντενδείξεις και συστάσεις σε σχέση με τις συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με τη ριτοναβίρη ή τη κομπισιστάτη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Δοσολογία

Το PREZISTA πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης, η οποία χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Για αυτό το λόγο, πρέπει να συμβουλευτείτε κατάλληλα την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης πριν αρχίσει η χορήγηση θεραπείας με PREZISTA. Η κομπισιστάτη δεν ενδείκνυται για χρήση σε σχήματα δύο φορές την ημέρα ή για χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 12 ετών και σωματικού βάρους κάτω των 40 kg.

Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως πόσιμο εναιώρημα για χρήση σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα δισκία PREZISTA (παρακαλούμε αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA).

Ενήλικες ασθενείς που πρώτη φορά λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 800 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα ή ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή. Τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα.

Ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα έχουν ως ακολούθως:

- Σε ασθενείς που έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ \geq 100 κύτταρα x 10⁶/l (βλέπε παράγραφο 4.1), μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα σχήμα των 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα ή ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή. Τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα.
- Σε όλους τους άλλους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) ή εάν δεν είναι διαθέσιμος ο έλεγχος για το γονότυπο HIV-1, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα μαζί με τροφή. Βλέπε τις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για PREZISTA πόσιμο εναιώρημα 100 mg/ml, δισκία 75 mg, 150 mg ή 600 mg.

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

Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg)

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 800 mg μία φορά την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή ή 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή (σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω). Τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση της κομπισιστάτης που θα πρέπει να χρησιμοποιείται με το PREZISTA σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικοί ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ηλικίας 3 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg)

Η δόση της κομπισιστάτης που θα πρέπει να χρησιμοποιείται με το PREZISTA σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι το ακόλουθο:

Σε ασθενείς με εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς DRV-RAM* οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ \geq 100 κύτταρα x 10⁶/l (βλέπε παράγραφο 4.1) μπορεί να χρησιμοποιηθεί δοσολογικό σχήμα των 800 mg μία φορά την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή ή 800 mg μία φορά την ημέρα με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα λαμβανόμενο μαζί με τροφή (σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω). Τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα. Η δόση της κομπισιστάτης που πρέπει να χρησιμοποιείται με το PREZISTA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

- Για όλους τους άλλους ασθενείς με εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία ή για τους οποίους η εξέταση για γονότυπο HIV-1 δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα που περιγράφεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA 100 mg/ml, ή για τα δισκία 75 mg, 150 mg και 600 mg.

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

Συμβουλές σε περίπτωση παράλειψης δόσεων

Σε περίπτωση που η ημερήσια δόση του PREZISTA και/ή της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης δεν ληφθεί μέσα σε 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν τη συνταγογραφούμενη δόση του PREZISTA και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν αυτό διαπιστώθηκε αργότερα από 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση αυτή δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.

Η οδηγία αυτή βασίζεται στην ημιπερίοδο ζωής της δαρουναβίρης παρουσία της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης και στο συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των δόσεων που είναι περίπου 24 ώρες.

Σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση του PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε αυτό τον πληθυσμό είναι διαθέσιμη περιορισμένη πληροφόρηση και για το λόγο αυτό, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη και μια επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας. Έτσι, το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία Γ) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και, επομένως, δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η κομπισιστάτη αναστέλλει τη σωληναριακή έκκριση κρεατινίνης και ενδέχεται να προκαλέσει μέτριες αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού και μέτριες μειώσεις στην κάθαρση κρεατινίνης. Επομένως, η χρήση της κάθαρσης κρεατινίνης ως τρόπου εκτίμησης της ικανότητας νεφρικής απομάκρυνσης ενδέχεται να είναι παραπλανητική. Η κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής της δαρουναβίρης θα πρέπει, επομένως, να μην ξεκινά να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 70 ml/min εάν οποιοσδήποτε συγχορηγούμενος παράγοντας απαιτεί προσαρμογή της δόσης με βάση την κάθαρση κρεατινίνης: π.χ. εμτρισιταμπίνη, λαμβουδίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη (ως φουμαρική, φωσφορική ή σουκινική) ή διποβοξιλική αδεφοβίρη. Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά

- ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω προβληματισμών ως προς την ασφάλεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3), ή,
- με σωματικό βάρος κάτω των 15 kg, καθώς η δόση για αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το PREZISTA λαμβανόμενο με κομπισιστάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 3 έως 11 ετών με σωματικό βάρος < 40 kg καθώς η δόση της κομπισιστάτης προς χρήση σε αυτά τα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Τα δισκία PREZISTA 400 και 800 mg δεν είναι κατάλληλα για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Είναι διαθέσιμες άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές, βλέπε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg και το πόσιμο εναιώρημα 100 mg/ml.

Κύηση και μετά τον τοκετό

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για δαρουναβίρη/ριτοναβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό. Το PREZISTA/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.2).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ως εκ τούτου, η θεραπεία με PREZISTA/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PREZISTA/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη.

Τρόπος χορήγησης

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν το PREZISTA με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση ενός γεύματος. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Κατηγορία Γ) ηπατική δυσλειτουργία.

Ταυτόχρονη θεραπεία με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα λόγω της αναμενόμενης μείωσης των συγκεντρώσεων δαρουναβίρης, ριτοναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα και του δυναμικού απώλειας της θεραπευτικής δράσης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη:

- Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A ριφαμπικίνη και τα φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*). Η συγχορήγηση αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, ριτοναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα, κάτι το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και σε πιθανή ανάπτυξη ανοχής (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται με κομπισιστάτη, όχι όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη:

- Η δαρουναβίρη που ενισχύεται με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A σε σχέση με τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A αντενδείκνυται, καθώς αυτοί ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση σε κομπισιστάτη και δαρουναβίρη οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης. Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A περιλαμβάνουν π.χ. την καρβαμαζεπίνη, τη φαινοβαρβιτάλη και τη φαινοτοΐνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Η δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη αναστέλλει την αποβολή των δραστικών ουσιών των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Επομένως, η ταυτόχρονη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα αντενδείκνυται (εφαρμόζεται σε δαρουναβίρη που ενισχύεται είτε με ριτοναβίρη είτε με κομπισιστάτη). Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν π.χ.:

- αλφουζοσίνη
- αμιοδαρόνη, βεπριδύλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- κολχικίνη όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5)
- παράγωγα εργοταμίνης (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη)
- ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη
- σιζαπρίδη
- δαποξετίνη
- δομπεριδόνη
- ναλοξεγκόλη
- λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5)
- σιλντεναφίλη - όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφίλη
- σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και λομιταπίδη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- δαβιγατράνη, τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συνιστάται τακτική αξιολόγηση της ιολογικής ανταπόκρισης. Σε συνθήκες έλλειψης ή απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης, πρέπει να γίνεται έλεγχος για ανάπτυξη ανοχής.

Το PREZISTA 400 mg ή 800 mg πρέπει να χορηγείται πάντα από στόματος μαζί με κομπισστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, θα πρέπει να συμβουλευθείτε κατάλληλα την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισστάτης ή της ριτοναβίρης πριν από την έναρξη της θεραπείας με PREZISTA.

Η αύξηση της δόσης της ριτοναβίρης από τη συνιστώμενη στην παράγραφο 4.2 δεν επηρέασε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. Δεν συνιστάται η μεταβολή της δόσης της κομπισστάτης ή της ριτοναβίρης.

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Αυτή η πρωτεϊνική δέσμευση εξαρτάται από τη συγκέντρωση που είναι ενδεικτική για κορεσμό της δέσμευσης. Για το λόγο αυτό, δεν μπορεί να αποκλειστεί πρωτεϊνική εκτόπιση φαρμακευτικών προϊόντων που δεσμεύονται ισχυρά με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία – χορήγηση μία φορά την ημέρα

Η χρήση PREZISTA σε συνδυασμό με κομπισστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνδυασμοί με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (Optimised Background Regimen, OBRs) εκτός από ≥ 2 NRTIs δεν έχουν μελετηθεί στον πληθυσμό αυτό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με άλλους υποτύπους HIV-1 εκτός από B (βλέπε παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του PREZISTA δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή σωματικού βάρους μικρότερου των 15 kg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.3).

Κύηση

Το PREZISTA/ριτοναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις έγκυες γυναίκες με συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές οι οποίες μπορεί να μειώσουν περαιτέρω την έκθεση στη δαρουναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη, με περίπου 90% μείωση των επιπέδων C_{min} (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα της κομπισστάτης μειώνονται και ενδέχεται να μην παρέχουν επαρκή ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στη δαρουναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης HIV από τη μητέρα στο παιδί. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με PREZISTA/κομπισστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PREZISTA/κομπισστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η χορήγηση PREZISTA με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

Ηλικιωμένοι

Επειδή υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του PREZISTA σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, το PREZISTA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα της μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και των συνοδών νόσων ή άλλων θεραπειών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκαν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στο 0,4% των ασθενών, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονταν από πυρετό και/ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms,

DRESS) και Σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σπάνια (< 0,1%) και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξάνθηματική φλυκταίνωση. Το PREZISTA πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, γενικευμένη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, ηπατίτιδα και/ή ηωσινοφιλία.

Το εξάνθημα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία που λάμβαναν σχήματα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς PREZISTA (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η δαρουναβίρη περιέχει ένα τμήμα σουλφοναμίδης. Το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη σουλφοναμίδα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατίτιδα προκαλούμενη από φάρμακα (π.χ. οξεία ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα) έχει αναφερθεί με PREZISTA. Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N=3.063), αναφέρθηκε ηπατίτιδα σε ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργούς ηπατίτιδας B ή C, έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντιϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στις σχετικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με PREZISTA χρησιμοποιούμενου σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ή σε ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών της θεραπείας με PREZISTA χρησιμοποιούμενου σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεοεμφανισθείσας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής αύξησης των ηπατικών ενζύμων και/ή συμπτωμάτων όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατική ευαισθησία, ηπατομεγαλία) σε ασθενείς που λαμβάνουν PREZISTA σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να εξεταστεί άμεσα η αναστολή ή διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PREZISTA δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές και για το λόγο αυτό, το PREZISTA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Εξαιτίας μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης στο πλάσμα, το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης για τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρυνθούν σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης. Για το λόγο αυτό, δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, επομένως, δεν μπορούν να δοθούν

συστάσεις για τη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η κομπισιστάτη μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω της αναστολής της σωληναριακής έκκρισης κρεατινίνης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν η δαρουναβίρη χορηγείται μαζί με κομπισιστάτη σε ασθενείς, στους οποίους η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή των δόσεων των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 4.2 και ΠΧΠ κομπισιστάτης).

Αυτή τη στιγμή διατίθενται ανεπαρκή δεδομένα για τον προσδιορισμό του εάν η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και κομπισιστάτης σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με σχήματα που περιλαμβάνουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη χωρίς κομπισιστάτη.

Αιμοφιλικόι ασθενείς

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β, στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς της πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η αγωγή με αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμοφιλικόι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οστεονέκρωση

Παρόλο που η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αισθανθούν πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία των αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τυπικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί κυρίως εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii* (προηγούμενα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες με PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης, έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση έρπη απλού και έρπη ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά την επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τις συνιστώμενες. Οι επιδράσεις στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί, ως εκ τούτου, να είναι υποεκτιμημένες και ενδέχεται να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας. Για πλήρεις πληροφορίες ως προς τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα βλέπε παράγραφο 4.5.

Ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής και συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές

Η δαρουναβίρη έχει διαφορετικό προφίλ αλληλεπιδράσεων ανάλογα με το εάν η ουσία ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη:

- Η δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A: επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης και ισχυρών επαγωγών του CYP3A αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) και η ταυτόχρονη χρήση με ασθενείς έως μέτριους επαγωγείς του CYP3A δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριφαμπικίνη και φυτικά προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*, αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν έχει επαγωγική δράση σε ένζυμα ή πρωτεΐνες μεταφοράς (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση αλλαγής του ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη, ειδικά εάν οι δόσεις των τυχόν ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων έχουν τιτλοποιηθεί ή προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της χρήσης της ριτοναβίρης ως ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης του συγχορηγούμενου φαρμάκου σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C_{min} δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα. Βλέπε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία PREZISTA 75 mg, 150 mg και 600 mg (βλέπε παράγραφο 4.5).

Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κολχικίνη και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp, βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα δισκία PREZISTA 400 mg περιέχουν κίτρινο (E110), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση.

Τα δισκία PREZISTA 400 mg και 800 mg περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με το εάν η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη χρησιμοποιείται ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής. Οι συστάσεις που δίνονται για την ταυτόχρονη χρήση της δαρουναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται, επομένως, να διαφέρουν ανάλογα με το εάν η δαρουναβίρη ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4), και απαιτείται, επίσης, προσοχή κατά τη διάρκεια της πρώτης θεραπείας σε περίπτωση αλλαγής του ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη (ριτοναβίρη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής)

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A θα αναμένονταν να αυξήσουν την κάθαρση δαρουναβίρης και

ριτοναβίρης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα και, κατά συνέπεια, της δαρουναβίρης, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και πιθανή ανάπτυξη αντοχής (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι επαγωγείς του CYP3A που αντενδείκνυται περιλαμβάνουν π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικό/βαλσαμόχορτο και λοπιναβίρη.

Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης, κάτι το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και της ριτοναβίρης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 δεν συνιστάται και απαιτείται προσοχή. Οι εν λόγω αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων που ακολουθεί (π.χ. ινδιναβίρη, αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως κλοτριμαζόλη).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη (κομπισιστάτη ως ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής)

Η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται από το CYP3A, και η συγχορήγηση με επαγωγείς του CYP3A ενδέχεται, επομένως, να οδηγήσει σε υποθεραπευτική έκθεση στη δαρουναβίρη στο πλάσμα. Η δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με κομπισιστάτη είναι περισσότερο ευαίσθητη για επαγωγή του CYP3A σε σχέση με τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη ριτοναβίρη: η συγχορήγηση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. υπερικό/βαλσαμόχορτο, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση της δαρουναβίρης/κομπισιστάτης με ασθενείς έως μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, φλουτικαζόνη και μοξεντάντη) δεν συνιστάται (βλέπε πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Για τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, ισχύουν οι ίδιες συστάσεις ανεξάρτητα από το εάν η δαρουναβίρη ενισχύεται με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη (βλέπε την παραπάνω παράγραφο).

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη

Η δαρουναβίρη και η ριτοναβίρη είναι αναστολείς των CYP3A, CYP2D6 και P-gp. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A και/ή το CYP2D6 ή μεταφέρονται από την P-gp μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, και αυτό να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ή την παράταση της θεραπευτικής τους δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Η δαρουναβίρη συγχορηγούμενη με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία η αυξημένη συστηματική έκθεση συνδέεται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα (μικρός θεραπευτικός δείκτης) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση ενισχυμένης δαρουναβίρης με φάρμακα τα οποία έχουν ενεργό(ύς) μεταβολίτη(ες) που σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις αυτού(ών) του(ων) ενεργού(ών) μεταβολίτη(ων) στο πλάσμα που πιθανώς να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής τους δράσης (βλ. τον Πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν μία περίπου 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από το στόμα μία εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα. Για το λόγο αυτό, η δαρουναβίρη πρέπει να δίνεται μόνο σε συνδυασμό με ενισχυτικό παράγοντα της φαρμακοκινητικής (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Μία κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα κοκτέιλ φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα κυτοχρώματα CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6 έδειξε μια αύξηση στην δραστηριότητα των CYP2C9 και CYP2C19 και αναστολή της δραστηριότητας του CYP2D6, παρουσία δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, που μπορεί να οφείλονται στην παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης. Η συγχορήγηση της δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται

κυρίως από το CYP2D6 (όπως η φλεκαϊνίδη, η προπαφενόνη και η μετοπρολόλη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη) και το CYP2C19 (όπως η μεθαδόνη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, που μπορεί να μειώσει ή να βραχύνει τη θεραπευτική τους δράση.

Παρόλο που η δράση του CYP2C8 έχει μελετηθεί μόνο *in vitro*, η συγχορήγηση δαρουναβίρης και ριτοναβίρης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2C8 (όπως η πακλιταξέλη, η ροσιγκλιταζόνη, η ρεπαγκλινίδη) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορεί να μειώσουν ή να βραχύνουν τη θεραπευτική τους δράση.

Η ριτοναβίρη αναστέλλει τους μεταφορείς P-γλυκοπρωτεΐνη, OATP1B1 και OATP1B3, και η συγχορήγηση με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στο πλάσμα (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, στατίνες και μοξεντάνη, βλέπε Πίνακα αλληλεπιδράσεων στη συνέχεια).

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάζονται από τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με κομπισιστάτη

Οι συστάσεις για τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με ριτοναβίρη επαρκούν, επίσης, για τη δαρουναβίρη όταν ενισχύεται με τη κομπισιστάτη σε σχέση με τα υποστρώματα των CYP3A4, CYP2D6, P-γλυκοπρωτεΐνης, OATP1B1 και OATP1B3 (βλέπε αντενδείξεις και συστάσεις που παρουσιάζονται στην παραπάνω παράγραφο). Η κομπισιστάτη 150 mg όταν χορηγείται μαζί με δαρουναβίρη 800 mg μία φορά την ημέρα ενισχύει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της δαρουναβίρης με τρόπο ανάλογο της ριτοναβίρης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αρκετές από τις μελέτες αλληλεπιδράσεων (εμφανίζονται με # στον παρακάτω πίνακα) έχουν πραγματοποιηθεί σε μικρότερες από τις συνιστώμενες δόσεις της δαρουναβίρης ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία). Επομένως, οι επιδράσεις στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να υποεκτιμηθούν και ενδέχεται να ενδείκνυται η κλινική παρακολούθηση της ασφάλειας.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το αν η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη χρησιμοποιούνται ως ενισχυτικοί παράγοντες της φαρμακοκινητικής. Η δαρουναβίρη ενδέχεται επομένως να έχει διαφορετικές συστάσεις για ταυτόχρονη χρήση με άλλη φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το αν η ουσία ενισχύεται με ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη, οι οποίες να παρουσιάζονται στον πίνακα. Ισχύουν οι ίδιες συστάσεις, εκτός και εάν αναφέρεται ειδικότερα. Για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και των αντιρετροϊκών και μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Η κατεύθυνση του βέλους για κάθε φαρμακοκινητική παράμετρο βασίζεται στο 90% του διαστήματος εμπιστοσύνης του γεωμετρικού μέσου όρου το οποίο βρίσκεται εντός (↔), κάτω (↓) ή άνω (↑) του εύρους 80-125% (η μη προσδιοριζόμενη αναγράφεται ως “ND”).

Στον παρακάτω πίνακα, συγκεκριμενοποιείται ο ειδικός ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής όταν οι συστάσεις διαφέρουν. Όταν η σύσταση είναι ίδια για το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης ή κομπισιστάτης, χρησιμοποιείται ο όρος ‘‘ενισχυμένο PREZISTA’’.

Ο παρακάτω κατάλογος παραδειγμάτων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων δεν είναι πλήρης και ως εκ τούτου θα πρέπει να συμβουλευτείτε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχωρηγείται με το PREZISTA για πληροφορίες σχετικά με την οδό του μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους δυνητικούς κινδύνους και συγκεκριμένα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά στη συγχωρήγηση.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό τομέα	Αλληλεπίδραση Μεταβολή γεωμετρικού μέσου όρου (%)	Συστάσεις που αφορούν στη συγχωρήγηση
ΑΝΤΙΠΕΤΡΟΪΚΑ Η1V		
<i>Αναστολείς μεταφοράς αλδούου ιντεγκράσης</i>		
Ντολουτεγκραβίρη	ντολουτεγκραβίρη AUC ↓ 22% ντολουτεγκραβίρη C _{24h} ↓ 38% ντολουτεγκραβίρη C _{max} ↓ 11% δαρουναβίρη ↔* *Χρησιμοποιώντας συγκρίσεις διασταυρούμενης μελέτης σε ιστορικά δεδομένα φαρμακοκινητικής	Το ενισχυμένο PREZISTA και η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης.
Ραλτεγκραβίρη	Ορισμένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μέτρια μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.	Επί του παρόντος δεν φαίνεται να υπάρχει κλινικός συσχετισμός με την επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Το ενισχυμένο PREZISTA και η ραλτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<i>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</i>		
Διδανοσίνη 400 mg μία φορά την ημέρα	διδανοσίνη AUC ↓ 9% διδανοσίνη C _{min} ND διδανοσίνη C _{max} ↓ 16% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↔ δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το ενισχυμένο PREZISTA και η διδανοσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η διδανοσίνη πρέπει να χορηγείται σε άδειο στομάχι, συνεπώς πρέπει να χορηγείται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από τη λήψη του συνδυασμού ενισχυμένου PREZISTA με τροφή.
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg μία φορά την ημέρα [‡]	τενοφοβίρη AUC ↑ 22% τενοφοβίρη C _{min} ↑ 37% τενοφοβίρη C _{max} ↑ 24% #δαρουναβίρη AUC ↑ 21% #δαρουναβίρη C _{min} ↑ 24% #δαρουναβίρη C _{max} ↑ 16% (↑ τενοφοβίρης από τη δράση στη μεταφορά MDR-1 στα νεφρικά σωληνάκια)	Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν το ενισχυμένο PREZISTA χορηγείται σε συνδυασμό με δισοπροξιλική τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες. Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή της δόσης της δισοπροξιλικής τενοφοβίρης.

Εμπρισιταβίνη/ τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔ Τενοφοβίρη ↑	Η συνιστώμενη δόση εμπρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται με ενισχυμένο PREZISTA.
Αβακαβίρη Εμπρισιταβίνη Λαμβουδίνη Σταβουδίνη Ζιδοβουδίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Με βάση τις διαφορετικές οδούς απέκκρισης των άλλων νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) ζιδοβουδίνη, εμπρισιταβίνη, σταβουδίνη, λαμβουδίνη, που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και της αβακαβίρης της οποίας ο μεταβολισμός δεν γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP450, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις για αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες και το ενισχυμένο PREZISTA.	Το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους NRTIs χωρίς προσαρμογή της δόσης. Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη μειώνει την κάθαρση κρεατινίνης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 εάν η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για την προσαρμογή της δόσης της εμπρισιταβίνης ή της λαμβουδίνης.
Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα	εφαβιρένζη AUC ↑ 21% εφαβιρένζη C _{min} ↑ 17% εφαβιρένζη C _{max} ↑ 15% #δαρουναβίρη AUC ↓ 13% #δαρουναβίρη C _{min} ↓ 31% #δαρουναβίρη C _{max} ↓ 15% (↑ εφαβιρένζης από την αναστολή του CYP3A) (↓ δαρουναβίρης από την επαγωγή του CYP3A)	Μπορεί να ενδείκνυται κλινική παρακολούθηση για τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με αυξημένη έκθεση στην εφαβιρένζη όταν το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δίνεται σε συνδυασμό με εφαβιρένζη. Η εφαβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε υποβέλτιστη C _{min} δαρουναβίρης. Εάν υπάρχει πρόθεση να χρησιμοποιηθεί εφαβιρένζη σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη, τότε πρέπει να χρησιμοποιηθεί το δοσολογικό σχήμα της χορήγησης PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συγχωρήγηση με το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ετραβιρίνη 100 mg δύο φορές την ημέρα	ετραβιρίνη AUC ↓ 37% ετραβιρίνη C _{min} ↓ 49% ετραβιρίνη C _{max} ↓ 32% δαρουναβίρη AUC ↑ 15% δαρουναβίρη C _{min} ↔ δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και ετραβιρίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η συγχωρήγηση με το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

<p>Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>νεβιραπίνη AUC ↑ 27% νεβιραπίνη C_{min} ↑ 47% νεβιραπίνη C_{max} ↑ 18% #οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα. (↑ νεβιραπίνης από την αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και νεβιραπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p> <p>Η συγχωρήγηση με το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
<p>Ριλπιβιρίνη 150 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>ριλπιβιρίνη AUC ↑ 130% ριλπιβιρίνη C_{min} ↑ 178% ριλπιβιρίνη C_{max} ↑ 79% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C_{min} ↓ 11% δαρουναβίρη C_{max} ↔</p>	<p>Το ενισχυμένο PREZISTA και η ριλπιβιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>
<p>Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – χωρίς επιπρόσθετη συγχωρήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης †</p>		
<p>Αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>αταζαναβίρη AUC ↔ αταζαναβίρη C_{min} ↑ 52% αταζαναβίρη C_{max} ↓ 11% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p> <p>Αταζαναβίρη: σύγκριση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης 300/100 mg μία φορά την ημέρα έναντι αταζαναβίρης 300 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με αταζαναβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης και αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p> <p>Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχωρήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).</p>
<p>Ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>ινδιναβίρη AUC ↑ 23% ινδιναβίρη C_{min} ↑ 125% ινδιναβίρη C_{max} ↔ #δαρουναβίρη AUC ↑ 24% #δαρουναβίρη C_{min} ↑ 44% #δαρουναβίρη C_{max} ↑ 11%</p> <p>Ινδιναβίρη: σύγκριση ινδιναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι ινδιναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με ινδιναβίρη 800 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης, μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της ινδιναβίρης από τα 800 mg δύο φορές την ημέρα στα 600 mg δύο φορές την ημέρα, σε περίπτωση δυσανεξίας.</p> <p>Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχωρήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).</p>

Σακουναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα	#δαρουναβίρη AUC ↓ 26% #δαρουναβίρη C _{min} ↓ 42% #δαρουναβίρη C _{max} ↓ 17% σακουναβίρη AUC ↓ 6% σακουναβίρη C _{min} ↓ 18% σακουναβίρη C _{max} ↓ 6% Σακουναβίρη: σύγκριση σακουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι σακουναβίρης/δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 1.000/400/100 mg δύο φορές την ημέρα Δαρουναβίρη: σύγκριση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα έναντι δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg σε συνδυασμό με σακουναβίρη 1.000 mg δύο φορές την ημέρα	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός του PREZISTA συγχωρηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης με σακουναβίρη. Το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό παράγοντα που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δια της συγχωρήγησης με έναν αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναστολείς Πρωτεάσης (PIs) του HIV – με συγχωρήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης[†]		
Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές την ημέρα Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 533/133,3 mg δύο φορές την ημέρα	λοπιναβίρη AUC ↑ 9% λοπιναβίρη C _{min} ↑ 23% λοπιναβίρη C _{max} ↓ 2% δαρουναβίρη AUC ↓ 38% [‡] δαρουναβίρη C _{min} ↓ 51% [‡] δαρουναβίρη C _{max} ↓ 21% [‡] λοπιναβίρη AUC ↔ λοπιναβίρη C _{min} ↑ 13% λοπιναβίρη C _{max} ↑ 11% δαρουναβίρη AUC ↓ 41% δαρουναβίρη C _{min} ↓ 55% δαρουναβίρη C _{max} ↓ 21% [‡] βάσει των τιμών μη κανονικοποιημένης δόσης	Εξαιτίας μιας μείωσης στην έκθεση (AUC) της δαρουναβίρης κατά 40%, κατάλληλες δόσεις του συνδυασμού δεν έχουν καθιερωθεί. Για το λόγο αυτό, η ταυτόχρονη χρήση του ενισχυμένου PREZISTA με το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5		
Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές την ημέρα	μαραβιρόκη AUC ↑ 305% μαραβιρόκη C _{min} ND μαραβιρόκη C _{max} ↑ 129% οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης, ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με τα ιστορικά δεδομένα.	Η δόση της μαραβιρόκης πρέπει να είναι 150 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχωρηγείται με το ενισχυμένο PREZISTA.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Αλφουζοσίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Η συγχωρήγηση ενισχυμένου PREZISTA και αλφουζοσίνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ		
Αλφαιτανύλη	Δεν έχει μελετηθεί. Ο μεταβολισμός της αλφαιτανύλης διαμεσολαβείται από το CYP3A και ενδέχεται λόγω αυτού να αναστέλλεται από το ενισχυμένο PREZISTA.	Η ταυτόχρονη χρήση με ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιτανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.

ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
<p>Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Λιδοκαΐνη (συστηματική) Μεξιλετίνη Προπαφενόνη</p> <p>Αμιοδαρόνη Βεπριδΐλη Δρονεδαρόνη Ιβαμπραδΐνη Κινιδΐνη Ρανολαζΐνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A ή/και του CYP2D6)</p>	<p>Απαιτείται προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν είναι διαθέσιμες, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχορήγηση τους με ενισχυμένο PREZISTA.</p> <p>Η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και αμιοδαρόνης, βεπριδΐλης, δρονεδαρόνης, ιβαμπραδΐνης, κινιδΐνης ή ρανολαζΐνης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>Διγοζΐνη 0,4 mg εφάπαξ δόση</p>	<p>διγοζΐνη AUC ↑ 61% διγοζΐνη C_{min} ND διγοζΐνη C_{max} ↑ 29% (↑ διγοζΐνης από πιθανή αναστολή της P-gp)</p>	<p>Δεδομένου ότι η διγοζΐνη έχει μικρό θεραπευτικό δείκτη, συνιστάται να συνταγογραφείται αρχικά η μικρότερη δυνατή δόση της διγοζΐνης σε περίπτωση που η διγοζΐνη χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με ενισχυμένο PREZISTA. Η δόση της διγοζΐνης πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή κλινική δράση ενώ ταυτόχρονα αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.</p>
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ		
<p>Κλαριθρομυκΐνη 500 mg δύο φορές την ημέρα</p>	<p>κλαριθρομυκΐνη AUC ↑ 57% κλαριθρομυκΐνη C_{min} ↑ 174% κλαριθρομυκΐνη C_{max} ↑ 26% #δαρουναβΐρη AUC ↓ 13% #δαρουναβΐρη C_{min} ↑ 1% #δαρουναβΐρη C_{max} ↓ 17% οι συγκεντρώσεις του μεταβολΐτη 14-OH-κλαριθρομυκΐνη δεν ήταν ανιχνεύσιμες όταν συνδυάστηκαν με PREZISTA/ριτοναβΐρη. (↑ κλαριθρομυκΐνης από την αναστολή του CYP3A και πιθανά την αναστολή της P-gp)</p>	<p>Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκΐνη συνδυάζεται με ενισχυμένο PREZISTA.</p> <p>Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κλαριθρομυκΐνης όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση.</p>
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ/ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ		
<p>Απιξαμπάνη Εδοξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση του ενισχυμένου PREZISTA με αυτά τα αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού, το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. (αναστολή του CYP3A και/ή της-P-gp).</p>	<p>Η χρήση ενισχυμένου PREZISTA και αυτών των αντιπηκτικών δεν συνιστάται.</p>

Δαβιγατράνη Τικαγρελόρη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση με ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης σε δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με δαβιγατράνη ή τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Κλοπιδογρέλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, που μπορεί να μειώσει την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.	Η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης με ενισχυμένο PREZISTA δεν συνιστάται. Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (πχ. πρασουγρέλη).
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης μπορεί να επηρεαστούν όταν συγχορηγείται με ενισχυμένο PREZISTA.	Συνιστάται η παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio/ INR) όταν η βαρφαρίνη συνδυάζεται με ενισχυμένο PREZISTA.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη αναμένονται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)	Το PREZISTA συγχορηγούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα. Η χρήση αυτών των φαρμάκων με PREZISTA/κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές την ημέρα	καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 45% καρβαμαζεπίνη C _{min} ↑ 54% καρβαμαζεπίνη C _{max} ↑ 43% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 15% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό PREZISTA/ριτοναβίρη. Εάν χρειαστεί να συνδυαστεί το PREZISTA/ριτοναβίρη με καρβαμαζεπίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την καρβαμαζεπίνη. Οι συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση της πρέπει να τιτλοποιείται για την επίτευξη επαρκούς ανταπόκρισης. Με βάση τα ευρήματα, ίσως να χρειαστεί μείωση της δόσης της καρβαμαζεπίνης κατά 25% έως 50% παρουσία του συνδυασμού PREZISTA/ριτοναβίρης. Η χρήση καρβαμαζεπίνης με PREZISTA συγχορηγούμενο με κομπισιστάτη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Κλοναζεπάμη	Δεν έχει μελετηθεί. Η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με κλοναζεπάμη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με κλοναζεπάμη.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
<p>Παροξετίνη 20 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Σερτραλίνη 50 mg μία φορά την ημέρα</p> <p>Αμιτριπτίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νοτριπτίνη Τραζοδόνη</p>	<p>παροξετίνη AUC ↓ 39% παροξετίνη C_{min} ↓ 37% παροξετίνη C_{max} ↓ 36% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔ σερτραλίνη AUC ↓ 49% σερτραλίνη C_{min} ↓ 49% σερτραλίνη C_{max} ↓ 44% #δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↓ 6% #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p> <p>Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα με PREZISTA/ριτοναβίρη, το PREZISTA/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A).</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένου PREZISTA και αυτών των αντικαταθλιπτικών ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντικαταθλιπτικού. (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A)</p>	<p>Εάν τα αντικαταθλιπτικά συγχωρηθούν με ενισχυμένο PREZISTA, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η τιλοποίηση της δόσης του αντικαταθλιπτικού βάσει της κλινικής αξιολόγησης της ανταπόκρισης στο αντικαταθλιπτικό. Επιπλέον, οι ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση αυτών των αντικαταθλιπτικών και ξεκινούν θεραπεία με ενισχυμένο PREZISTA, πρέπει να παρακολουθούνται για ανταπόκριση στο αντικαταθλιπτικό.</p> <p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση όταν συγχωρηγείται ενισχυμένο PREZISTA με αυτά τα αντικαταθλιπτικά και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντικαταθλιπτικού.</p>
ΑΝΤΙΑΙΑΒΗΤΙΚΑ		
Μετοφομίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μετοφομίνης στο πλάσμα. (αναστολή MATE1)	Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και η προσαρμογή της δόσης της μετοφομίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη. (δεν εφαρμόζεται για PREZISTA συγχωρηγούμενο με ριτοναβίρη).
ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ		
Δομπεριδόνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση δομπεριδόνης με ενισχυμένο PREZISTA αντενδείκνυται.
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Βορικοναζόλη	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης στο πλάσμα. (επαγωγή των ενζύμων CYP450)</p> <p>Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχωρηγείται με PREZISTA συγχωρηγούμενο με κομπισιστάτη. (αναστολή των ενζύμων του CYP450)</p>	Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με ενισχυμένο PREZISTA εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.

Φλουκοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποζακοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αντιμυκητιασικών στο πλάσμα και η ποζακοναζόλη, η ισαβουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη ή η φλουκοναζόλη ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν απαιτείται συγχορήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.
Κλοτριμαζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη συστηματική χρήση της κλοτριμαζόλης και του ενισχυμένου PREZISTA μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κλοτριμαζόλης στο πλάσμα. δαρουναβίρη AUC _{24h} ↑ 33% (βάσει πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής)	
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΑ		
Κολχικίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της κολχικίνης και του ενισχυμένου PREZISTA μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κολχικίνη. (αναστολή του CYP3A και/ή της P-gp)	Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία για τους οποίους απαιτείται θεραπεία με ενισχυμένο PREZISTA, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία η κολχικίνη με ενισχυμένο PREZISTA αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).
ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΟΝΟΣΙΑ		
Αρτεμεθέρη/ Λουμεφαντρίνη 80/480 mg, 6 δόσεις τις ώρες 0, 8, 24, 36, 48, και 60	αρτεμεθέρη AUC ↓ 16% αρτεμεθέρη C _{min} ↔ αρτεμεθέρη C _{max} ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη AUC ↓ 18% διϋδροαρτεμισινίνη C _{min} ↔ διϋδροαρτεμισινίνη C _{max} ↓ 18% λουμεφαντρίνη AUC ↑ 175% λουμεφαντρίνη C _{min} ↑ 126% λουμεφαντρίνη C _{max} ↑ 65% δαρουναβίρη AUC ↔ δαρουναβίρη C _{min} ↓ 13% δαρουναβίρη C _{max} ↔	Ο συνδυασμός του ενισχυμένου PREZISTA και της αρτεμεθέρης/λουμεφαντρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές στη δόση, ωστόσο, λόγω της αύξησης στην έκθεση στη λουμεφαντρίνη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
Ριφαμπικίνη Ριφαπεντίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριφαπεντίνη και η ριφαμπικίνη είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A και έχει καταδειχθεί ότι προκαλούν σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις άλλων αναστολέων πρωτεάσης οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής (επαγωγή του ενζύμου CYP450). Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση με αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με μικρή δόση ριτοναβίρης, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων με ριφαμπικίνη.	Ο συνδυασμός ριφαπεντίνης και ενισχυμένου PREZISTA δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης και του ενισχυμένου PREZISTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

<p>Ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα</p>	<p>ριφαμπουτίνη AUC** ↑ 55% ριφαμπουτίνη C_{min}** ↑ ND ριφαμπουτίνη C_{max}** ↔ δαρουναβίρη AUC ↑ 53% δαρουναβίρη C_{min} ↑ 68% δαρουναβίρη C_{max} ↑ 39% ** άθροισμα των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-<i>O</i>-δεσακετύλο μεταβολίτης)</p> <p>Η μελέτη αλληλεπίδρασης έδειξε μια συγκρίσιμη ημερήσια συστηματική έκθεση για τη ριφαμπουτίνη μεταξύ της θεραπείας με 300 mg μία φορά την ημέρα μόνο και με 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα σε συνδυασμό με PREZISTA/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα) με περίπου 10 φορές αύξηση στην ημερήσια έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη 25-<i>O</i>-δεσακετυλριφαμπουτίνη. Επιπρόσθετα, η AUC του αθροίσματος των ενεργών τμημάτων της ριφαμπουτίνης (αρχικό φάρμακο + 25-<i>O</i>-δεσακετύλο μεταβολίτης) ήταν αυξημένη κατά 1,6 φορές, ενώ η C_{max} παρέμεινε συγκρίσιμη. Δεν υπάρχουν δεδομένα σύγκρισης με τη δόση αναφοράς των 150 mg μία φορά την ημέρα.</p> <p>(Η ριφαμπουτίνη είναι ένας επαγωγέας και υπόστρωμα του CYP3A.) Μια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη παρατηρήθηκε όταν το PREZISTA συγχρηγήθηκε με 100 mg ριτοναβίρης συγχρηγήθηκε με ριφαμπουτίνη (150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα).</p>	<p>Σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό με PREZISTA συγχρηγούμενο με ριτοναβίρη πρέπει να ακολουθείται μια μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης κατά 75% της συνήθους δόσης των 300 mg/ημέρα (δηλ. ριφαμπουτίνη 150 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα) και αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη. Σε περίπτωση θεμάτων ασφάλειας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μια περαιτέρω αύξηση των δοσολογικών διαστημάτων της ριφαμπουτίνης και/ή παρακολούθηση των επιπέδων ριφαμπουτίνης.</p> <p>Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.</p> <p>Βάσει του προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού PREZISTA/ριτοναβίρης, η αύξηση στην έκθεση σε δαρουναβίρη παρουσία ριφαμπουτίνης δεν εγγυάται μια προσαρμογή της δόσης για το συνδυασμό PREZISTA/ριτοναβίρη.</p> <p>Με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο, η μείωση αυτή της δόσης κατά 75% εφαρμόζεται επίσης εάν οι ασθενείς λαμβάνουν ριφαμπουτίνη σε δόσεις διαφορετικές των 300 mg/ημέρα.</p> <p>Η συγχρηγήηση PREZISTA συγχρηγούμενου με κομπισιστάτη και ριφαμπουτίνη δεν συνιστάται.</p>
<p>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ</p>		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους Ιρινοτεκάνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA οδηγώντας σε δυνητικά αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία σχετίζονται συνήθως με αυτούς τους παράγοντες.</p> <p>Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον συνδυασμό ενός εξ αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με το ενισχυμένο PREZISTA.</p> <p>Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους ή ιρινοτεκάνη και ενισχυμένο PREZISTA δεν συνιστάται.</p>

ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και κουετιαπίνης αντενδείκνυται καθώς μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη. Αυξημένες συγκεντρώσεις κουετιαπίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα (βλέπε παράγραφο 4.3).
Περφεναζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιψυχωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A, του CYP2D6 και/ή της P-gp)	Μπορεί να χρειαστεί μία μείωση της δόσης για αυτά τα φάρμακα όταν συγχωρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA. Η ταυτόχρονη χορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και λουρασιδόνης, πιμοζίδης ή σερτινδόλης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ		
Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμολόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των β-αποκλειστών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση ενισχυμένου PREZISTA με β-αποκλειστές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης β-αποκλειστών.
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη	Δεν έχει μελετηθεί. Το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με ενισχυμένο PREZISTA.

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης)	<p>Φλουτικαζόνη: σε μια κλινική μελέτη κατά την οποία καψάκια ριτοναβίρης 100 mg, χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα συγχρηγήθηκαν με 50 μg ενδορινικά χορηγούμενης προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές την ημέρα) για 7 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, οι συγκεντρώσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ αντίθετως τα επίπεδα της ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82 - 89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις μπορεί να είναι αναμενόμενες όταν η φλουτικαζόνη εισπνέεται. Οι συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορινικά χορηγούμενη φλουτικαζόνη. Οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα είναι ακόμα άγνωστες.</p> <p>Άλλα κορτικοστεροειδή: Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί όταν συγχρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένου PREZISTA και κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. προπιονική φλουτικαζόνη ή άλλα εισπνεόμενα ή ενδορινικά κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Η συγχρηγήση με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δε συνιστάται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή αντισταθμίζει τον κίνδυνο, και σε αυτήν την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση άλλων κορτικοστεροειδών που εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. ενδορινικά χορηγούμενη ή εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση.</p>
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)	Δεν έχει μελετηθεί. Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συστηματική δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με ενισχυμένο PREZISTA.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ		
Μποξεντάνη	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της μποξεντάνης και του ενισχυμένου PREZISTA μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μποξεντάνης στο πλάσμα.</p> <p>Η μποξεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή του ενισχυτικού αυτής παράγοντα της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)</p>	<p>Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης, πρέπει να παρακολουθείται η ανεκτικότητα του ασθενούς στη μποξεντάνη.</p> <p>Η συγχρηγήση PREZISTA με κομπισιστάτη και μποξεντάνη δεν συνιστάται.</p>
ΑΝΤΪΪΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)		
NS3-4A αναστολείς πρωτεάσης		
Ελμπασβίρη/ γκραζοπρεβίρη	Το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στην γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του CYP3A και του OATP1B)	Η ταυτόχρονη χρήση ενισχυμένου PREZISTA και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γκλεκαπρεβίρη/ πιμπρεντασβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη. (αναστολή των P-gr, BCRP και/ή OATP1B1/3)	Δεν συνιστάται η συγχρόνηση ενισχυμένου PREZISTA με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Υπερικό/ Βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)	Δεν έχει μελετηθεί. Το υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>) αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης ή των ενισχυτικών αυτής παραγόντων της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP450)	Το ενισχυμένο PREZISTA δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν το υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>) (βλέπε παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη υπερικό/βαλσαμόχορτο, διακόψτε το υπερικό/βαλσαμόχορτο και εάν είναι δυνατό ελέγξτε τα ιικά επίπεδα. Η έκθεση σε δαρουναβίρη (και επίσης η έκθεση σε ριτοναβίρη) μπορεί να αυξηθεί με τη διακοπή του υπερικού/βαλσαμόχορτου. Η επαγωγική δράση μπορεί να επιμένει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το υπερικό/βαλσαμόχορτο.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ HMG Co-A		
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη αναμένονται να έχουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα όταν συγχωρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA. (αναστολή του CYP3A)	Οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοβαστατίνης ή σιμβαστατίνης στο πλάσμα μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Για το λόγο αυτό, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση του ενισχυμένου PREZISTA με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ατορβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ατορβαστατίνη AUC ↑ 3-4 φορές ατορβαστατίνη C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 φορές ατορβαστατίνη C _{max} ↑ ≈ 2 φορές #δαρουναβίρη/ριτοναβίρη ατορβαστατίνη AUC ↑ 290% ^Ω ατορβαστατίνη C _{max} ↑ 319% ^Ω ατορβαστατίνη C _{min} ND ^Ω ^Ω με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg	Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση ατορβαστατίνης και ενισχυμένου PREZISTA, συνιστάται η έναρξη με δόση ατορβαστατίνης 10 mg μία φορά την ημέρα. Μια σταδιακή αύξηση της δόσης της ατορβαστατίνης μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.
Πραβαστατίνη 40 mg εφάπαξ δόση	πραβαστατίνη AUC ↑ 81% [¶] πραβαστατίνη C _{min} ND πραβαστατίνη C _{max} ↑ 63% [¶] παρατηρήθηκε αύξηση έως και 5 φορές σε μια περιορισμένη υποομάδα ασθενών	Όταν απαιτείται χορήγηση πραβαστατίνης και ενισχυμένου PREZISTA, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση πραβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.
Ροσουβαστατίνη 10 mg μία φορά την ημέρα	ροσουβαστατίνη AUC ↑ 48% ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 144% με βάση δημοσιευμένα δεδομένα με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη ροσουβαστατίνη AUC ↑ 93% [§] ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 277% [§] ροσουβαστατίνη C _{min} ND [§] [§] με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg	Όταν απαιτείται χορήγηση ροσουβαστατίνης και ενισχυμένου PREZISTA, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση ροσουβαστατίνης και τιτλοποίηση μέχρι το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.

ΆΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη όταν συγχωρηθούνται. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχωρήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η₂-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
Ρανιτιδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα	#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C _{min} ↔ #δαρουναβίρη C _{max} ↔	Το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να συγχωρηγηθεί με ανταγωνιστές των Η ₂ -υποδοχέων χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους Εβερόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί. Η έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά θα αυξηθεί όταν συγχωρηθούνται με ενισχυμένο PREZISTA. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχωρήγηση. Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και ενισχυμένο PREZISTA δεν συνιστάται.
ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ		
Σαλμετερόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και της ενισχυμένης δαρουναβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση της σαλμετερόλης και του ενισχυμένου PREZISTA δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων παράτασης του διαστήματος QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
Μεθαδόνη η εξαισιμωμένη δόση ποικίλει από 55 mg έως 150 mg μία φορά την ημέρα	R(-) μεθαδόνη AUC ↓ 16% R(-) μεθαδόνη C _{min} ↓ 15% R(-) μεθαδόνη C _{max} ↓ 24% Αντίθετα, το PREZISTA/κομπισιστάτη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης στο πλάσμα (βλέπε ΠΧΠ της κομπισιστάτης).	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της μεθαδόνης όταν ξεκινά η συγχωρήγηση με το ενισχυμένο PREZISTA. Παρόλα αυτά, μπορεί να είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης μεθαδόνης όταν συγχωρηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό, συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε μερικούς ασθενείς.
Βουπρενορφίνη/ ναλοξόνη 8/2 mg–16/4 mg μία φορά την ημέρα	βουπρενορφίνη AUC ↓ 11% βουπρενορφίνη C _{min} ↔ βουπρενορφίνη C _{max} ↓ 8% νορ- βουπρενορφίνη AUC ↑ 46% νορ- βουπρενορφίνη C _{min} ↑ 71% νορ- βουπρενορφίνη C _{max} ↑ 36% ναλοξόνη AUC ↔ ναλοξόνη C _{min} ND ναλοξόνη C _{max} ↔	Η κλινική συσχέτιση της αύξησης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νορ- βουπρενορφίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Μπορεί να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης όταν συγχωρηγείται με ενισχυμένο PREZISTA, αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Φαιντανύλη Οξικωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το ενισχυμένο PREZISTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP2D6 και/ή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχωρήγηση ενισχυμένου PREZISTA με αυτά τα αναλγητικά.

ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ		
<p>Δροσπιρενόνη Αιθινυλοιστραδιόλη (3 mg/0,02 mg μία φορά την ημέρα)</p> <p>Αιθινυλοιστραδιόλη Νορεθινδρόνη 35 μg/1 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>δροσπιρενόνη AUC ↑ 58%^ε δροσπιρενόνη C_{min} ND^ε δροσπιρενόνη C_{max} ↑ 15%^ε αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 30%^ε αιθινυλοιστραδιόλη C_{min} ND^ε αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} ↓ 14%^ε ^ε με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη</p> <p>αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 44%^β αιθινυλοιστραδιόλη C_{min} ↓ 62%^β αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} ↓ 32%^β νορεθινδρόνη AUC ↓ 14%^β νορεθινδρόνη C_{min} ↓ 30%^β νορεθινδρόνη C_{max} ↔^β ^β με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη</p>	<p>Όταν το PREZISTA συγχωρηγείται με ένα προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυνητικής εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.</p> <p>Συνιστώνται εναλλακτικές ή πρόσθετες αντισυλληπτικές μέθοδοι όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχωρηγούνται με ενισχυμένο PREZISTA. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων.</p>
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ		
Ναλοξεγκόλη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχωρήγηση ενισχυμένου PREZISTA και ναλοξεγκόλης αντενδείκνυται.
ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)		
<p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας Αβαναφίλη Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη Βαρδεναφίλη</p>	<p>Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης[#], παρατηρήθηκε συγκρίσιμη συστηματική έκθεση στη σιλντεναφίλη με χορήγηση εφάπαξ δόσης σιλντεναφίλης 100 mg μόνο και χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg σιλντεναφίλης σε συγχωρήγηση με PREZISTA και μικρή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Ο συνδυασμός αβαναφίλης και ενισχυμένου PREZISTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE-5) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με ενισχυμένο PREZISTA θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση του ενισχυμένου PREZISTA με σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη ή τανταλαφίλη, συνιστάται η εφάπαξ δόση της σιλντεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 25 mg σε 48 ώρες, η εφάπαξ δόση της βαρδεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg σε 72 ώρες ή η εφάπαξ δόση της τανταλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.</p>

<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης Σιλντεναφίλη Τανταλαφίλη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και του ενισχυμένου PREZISTA μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σιλντεναφίλης ή της τανταλαφίλης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλντεναφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συγχορήγηση με ενισχυμένο PREZISTA. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με σιλντεναφίλη (συμπεριλαμβανομένων οπτικών διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής). Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA και σιλντεναφίλης όταν αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με ενισχυμένο PREZISTA.</p>
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ		
<p>Ομεπραζόλη 20 mg μία φορά την ημέρα</p>	<p>#δαρουναβίρη AUC ↔ #δαρουναβίρη C_{min} ↔ #δαρουναβίρη C_{max} ↔</p>	<p>Το ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>
ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
<p>Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη</p> <p>Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί. Τα κατασταλτικά/υπνωτικά μεταβολίζονται εκτεταμένα από το CYP3A. Η συγχορήγηση με ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με ενισχυμένο PREZISTA μπορεί να προκαλέσει μια μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεδομένα από ταυτόχρονη χρήση παρεντερικής μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μια πιθανή αύξηση στα επίπεδα της μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές.</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με αυτά τα κατασταλτικά/υπνωτικά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χαμηλότερης δόσης των κατασταλτικών/υπνωτικών.</p> <p>Εάν η παρεντερική μιδαζολάμη συγχορηγείται με ενισχυμένο PREZISTA, κάτι τέτοιο θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU) ή σε παρόμοιες συνθήκες, οι οποίες διασφαλίζουν στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλο ιατρικό χειρισμό σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά όταν χορηγούνται περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.</p> <p>Ενισχυμένο PREZISTA με τριαζολάμη ή από στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΡΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ		
<p>Δαποξετίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση ενισχυμένου PREZISTA με δαποξετίνη αντενδείκνυται.</p>

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ		
Φεσοτεροδίνη Σολιφενασίνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Χρήση με προσοχή. Παρακολουθήστε τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης, μπορεί να είναι απαραίτητη μείωση της δόσης της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης.

- # Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με δόσεις δαρουναβίρης μικρότερες από τη συνιστώμενη ή με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία).
- † Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης του PREZISTA με 100 mg ριτοναβίρης και οποιουδήποτε άλλου HIV PI (π.χ. φοσαμπρεναβίρη και τιπραναβίρη) δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με HIV. Σύμφωνα με τις ισχύουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, γενικά δεν συνιστάται η διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης.
- ‡ Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ως γενικός κανόνας, όταν λαμβάνεται η απόφαση να χρησιμοποιηθούν αντιρετροϊκοί παράγοντες για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια για να μειωθεί ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από πειραματόζωα καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες.

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για την έκβαση της κύησης με δαρουναβίρη σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο.

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 5.2), η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του HIV στο παιδί. Η θεραπεία με PREZISTA/κομπισιστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PREZISTA/κομπισιστάτη θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο γάλα και σε υψηλά επίπεδα (1.000 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε τοξικότητα. Εξαιτίας της πιθανότητας μετάδοσης του HIV και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι μητέρες πρέπει να λάβουν οδηγίες να μη θηλάσουν κάτω από οποιαδήποτε κατάσταση, εάν λαμβάνουν PREZISTA.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για τη δράση της δαρουναβίρης στη γονιμότητα. Δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα σε αρουραίους με θεραπεία δαρουναβίρης (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PREZISTA σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ζάλη σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αγωγές που περιείχαν PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν εκτιμάται η ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N=2.613 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία οι οποίοι άρχισαν θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα), 51,3% των ατόμων εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συνολική μέση διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς ήταν 95,3 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και ως αυθόρμητες αναφορές είναι διάρροια, ναυτία, εξάνθημα, κεφαλαλγία και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οξεία νεφρική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, θρομβοπενία, οστεονέκρωση, διάρροια, ηπατίτιδα και πυρεξία.

Στην ανάλυση των 96 εβδομάδων, το προφίλ ασφάλειας του PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία ήταν παρόμοιο με το προφίλ που διαπιστώθηκε με PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, εκτός από τη ναυτία που παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία. Αυτό χαρακτηριζόταν από ναυτία ήπιας έντασης. Δεν εντοπίστηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας στην ανάλυση των 192 εβδομάδων σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία, στους οποίους η μέση διάρκεια θεραπείας με PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα ήταν 162,5 εβδομάδες.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής Φάσης III GS-US-216-130 με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη (N=313 άτομα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και άτομα με εμπειρία στη θεραπεία), το 66,5% των ατόμων εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν οι 58,4 εβδομάδες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν η διάρροια (28%), η ναυτία (23%) και το εξάνθημα (16%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερευαισθησία (σε φάρμακο), το φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, το εξάνθημα και ο έμετος.

Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	
όχι συχνές	έρπης απλός
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, λευκοπενία
σπάνιες	αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	υποθυρεοειδισμός, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος

<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία
όχι συχνές	ουρική αρθρίτιδα, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος, αυξημένο σωματικό βάρος, υπεργλυκαιμία, αντοχή στην ινσουλίνη, μειωμένη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, αυξημένη όρεξη, πολυδιψία, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογόνωση του αίματος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	αϋπνία
όχι συχνές	κατάθλιψη, αποπροσανατολισμός, άγχος, διαταραχή ύπνου, ανώμαλα όνειρα, εφιάλτες, μειωμένη γενετήσια ορμή
σπάνιες	συγχυτική κατάσταση, μεταβολή διάθεσης, ανησυχία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
συχνές	κεφαλαλγία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη
όχι συχνές	λήθαργος, παραισθησία, υπαισθησία, δυσγευσία, διαταραχή στην προσοχή, δυσλειτουργία της μνήμης, υπνηλία
σπάνιες	συγκοπή, σπασμοί, αγευσία, διαταραχή του ρυθμού του ύπνου
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπεραιμία του επιπεφυκότα, ξηροφθαλμία
σπάνιες	οπτική διαταραχή
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	
όχι συχνές	ίλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, παρατεταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ταχυκαρδία
σπάνιες	οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπέρταση, έξαψη
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	
όχι συχνές	δύσπνοια, βήχας, επίσταξη, ερεθισμός του λαιμού
σπάνιες	ρινόρροια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια
συχνές	έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, αυξημένη αμυλάση αίματος, δυσπεψία, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός

όχι συχνές	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αφθώδης στοματίτιδα, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηροστομία, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, αυξημένη λιπάση, ερυγή, στοματική δυσαισθησία
σπάνιες	στοματίτιδα, αιματέμεση, χειλίτιδα, ξηρά χείλη, επίχριστη γλώσσα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση
όχι συχνές	ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, ηπατομεγαλία, αυξημένη τρανσαμινάση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες και κνησμώδες εξάνθημα), κνησμός
όχι συχνές	αγγειοοίδημα, γενικευμένο εξάνθημα, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, έκζεμα, ερύθημα, υπερίδρωση, νυκτερινοί ιδρώτες, αλωπεκία, ακμή, ξηροδερμία, μελάγχρωση των νυχιών
σπάνιες	DRESS, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, βλάβη δέρματος, ξηροδερμία
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
όχι συχνές	μυαλγία, οστεονέκρωση, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, άλγος σε άκρο, οστεοπόρωση, αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση του αίματος
σπάνιες	μυοσκελετική δυσκαμψία, αρθρίτιδα, δυσκαμψία των αρθρώσεων
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
όχι συχνές	οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, πρωτεϊνουρία, χολερυθρινουρία, δυσουρία, νυκτουρία, αυξημένη ποσότητα ούρων
σπάνιες	μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνης
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	εξασθένιση, κόπωση
όχι συχνές	πυρεξία, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση θερμού, ευερεθιστότητα, άλγος
σπάνιες	ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση, ξήρωση

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε ενήλικες ασθενείς

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με MedDRA Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
συχνές	υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
συχνές	ανορεξία, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαμία, υπερλιπιδαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	ανώμαλα όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία
συχνές	έμετος, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, μετεωρισμός, αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα
όχι συχνές	οξεία παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα
όχι συχνές	ηπατίτιδα*, κυτταρολυτική ηπατίτιδα*
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
πολύ συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες, κνηστώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα και αλλεργική δερματίτιδα)
συχνές	αγγειοοίδημα, κνησμός, κνίδωση
σπάνιες	αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*, σύνδρομο Stevens-Johnson*
μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση*
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
συχνές	μυαλγία
όχι συχνές	οστεονέκρωση*
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	γυναιοκομαστία*
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
συχνές	κόπωση
όχι συχνές	εξασθένιση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος

* αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου δεν έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία από κλινικές δοκιμές με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη αλλά έχουν σημειωθεί κατά τη θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη και ενδέχεται να αναμένονται επίσης με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξάνθημα

Σε κλινικές μελέτες, το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο έως μέτριο, συχνά εμφανιζόταν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας και αποκαθίστατο με τη συνέχιση της χορήγησης. Σε περιπτώσεις σοβαρής δερματικής αντίδρασης βλέπε την προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4. Σε μία μελέτη ενός σκέλους, η οποία διερεύνησε τα 800 mg δαρουναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα και άλλα αντιρετροϊκά, το 2,2% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω εξανθήματος.

Κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος ανάπτυξης της ραλτεγκραβίρης σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία, εξάνθημα, ασχέτως υπαιτιότητας, παρατηρήθηκε πιο συχνά με σχήματα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με εκείνα που περιείχαν PREZISTA/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς PREZISTA/ριτοναβίρη. Το εξάνθημα που θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι ήταν φαρμακοεξαρτώμενο παρουσιάστηκε σε παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά του εξανθήματος που προσαρμόστηκαν στην έκθεση (όλων των αιτιολογιών) ήταν 10,9, 4,2, και 3,8 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα, και για το φαρμακοεξαρτώμενο εξάνθημα ήταν 2,4, 1,1, και 2,3 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Τα εξανθήματα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετικές διαταραχές

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα, και σπάνια ραβδομύολυση έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία σε αιμοφιλικούς ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς αναστολείς της πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του PREZISTA με ριτοναβίρη σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται στην ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας στις 48 εβδομάδες από τρεις δοκιμές Φάσης II.

Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι πληθυσμοί ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1):

- 80 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία ηλικίας από 6 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg που έλαβαν δισκία PREZISTA με

μικρή δόση ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

- 21 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 και εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία, ηλικίας από 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους 10 kg έως < 20 kg (16 συμμετέχοντες από 15 kg έως < 20 kg) που έλαβαν πόσιμο εναιώρημα PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.
- 12 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 έως 17 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg οι οποίοι έλαβαν δισκία PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συνολικά, το προφίλ της ασφάλειας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό.

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του PREZISTA με κομπισιστάτη σε παιδιατρικούς ασθενείς πραγματοποιήθηκε σε εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg μέσω της κλινικής δοκιμής GS-US-216-0128 (ιολογικά κατασταλαμένοι ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, N = 7). Από τις αναλύσεις της ασφάλειας αυτής της μελέτης σε εφήβους συμμετέχοντες δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφάλειας σε σύγκριση με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης σε ενήλικες συμμετέχοντες.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C

Ανάμεσα σε 1.968 ασθενείς που είχαν εμπειρία με θεραπεία που ελάμβαναν PREZISTA συγχρηγούμενο με ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα, 236 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη ηπατίτιδας B ή C. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν κατά την εισαγωγή στη θεραπεία και προερχόμενες από τη θεραπεία αυξήσεις ηπατικής τρανσαμινάσης σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία με PREZISTA συγχρηγούμενο με κομπισιστάτη ή μικρή δόση ριτοναβίρης στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Έχουν χορηγηθεί μεμονωμένες δόσεις έως και 3.200 mg δαρουναβίρης ως πόσιμο διάλυμα μόνη της και έως και 1.600 mg δαρουναβίρης σε μορφή δισκίων σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές χωρίς δυσμενείς συμπτωματικές επιδράσεις.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με PREZISTA. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με PREZISTA αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Επειδή η δαρουναβίρη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό στις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοκάθαρση να είναι ωφέλιμη στη σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE10.

Μηχανισμός δράσης

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του διμερισμού και της καταλυτικής δράσης της πρωτεάσης HIV-1 (K_D $4,5 \times 10^{-12}M$). Αναστέλλει εκλεκτικά τη σχάση των κωδικοποιημένων από τον HIV Gag-Pol πολυπρωτεϊνών στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα, αποτρέποντας με αυτό τον τρόπο το σχηματισμό ώριμων μολυσματικών σωματίων του ιού.

Αντιϊκή δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη παρουσιάζει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικών απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T-κυττάρων, σε μονοπύρρηνα κύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα με διάμεσες τιμές EC_{50} που κυμαίνονται από 1,2 έως 8,5 nM (0,7 έως 5,0 ng/ml). Η δαρουναβίρη εμφανίζει αντιϊκή δραστηριότητα *in vitro* έναντι ευρέως φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) και της ομάδας O με τιμές EC_{50} να κυμαίνονται από $< 0,1$ έως 4,3 nM.

Αυτές οι τιμές EC_{50} είναι πολύ μικρότερες του 50% της συγκέντρωσης κυτταρικής τοξικότητας που κυμαίνεται από 87 μM έως $> 100 \mu M$.

Αντοχή

Η *in vitro* επιλογή ιών ανθεκτικών στη δαρουναβίρη από τον αρχέγονο τύπο HIV-1 ήταν παρατεταμένη (> 3 έτη). Οι επιλεγμένοι ιοί ήταν ανίκανοι να αναπτυχθούν παρουσία συγκεντρώσεων δαρουναβίρης άνω των 400 nM. Επιλεγμένοι ιοί σε αυτές τις συνθήκες και οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη (εύρος: 23 - 50-φορές) παρουσίασαν 2 έως 4 υποκαταστάσεις αμινοξέων στο γονίδιο της πρωτεάσης. Η μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη των ιών που αναδείχθηκαν από το πείραμα επιλογής δεν μπορούσε να εξηγηθεί από την εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων της πρωτεάσης.

Τα δεδομένα κλινικών δοκιμών από ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (μελέτη TITAN και συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών POWER 1, 2 και 3 και των μελετών DUET 1 και 2) έδειξαν ότι η ιολογική ανταπόκριση στο PREZISTA συγχρησιμοποιούμενο με μικρή δόση ριτοναβίρης μειώθηκε όταν 3 ή περισσότερες Μεταλλάξεις Σχετιζόμενες με Ανθεκτικότητα (RAMs) της δαρουναβίρης (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ή M, T74P, L76V, I84V και L89V) ήταν παρούσες κατά την έναρξη ή όταν αυτές αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αυξανόμενη πολλαπλάσια μεταβολή της αρχικής τιμής της δαρουναβίρης στην EC_{50} (Fold Change, FC) σχετίστηκε με μειούμενη ιολογική ανταπόκριση. Αναγνωρίστηκαν μια κατώτερη και ανώτερη κλινική διακοπή των 10 και 40. Τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές $FC \leq 10$ κατά την έναρξη είναι ευαίσθητα, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές $FC > 10$ έως 40 έχουν μειωμένη ευαισθησία, τα απομονωθέντα στελέχη με τιμές $FC > 40$ είναι ανθεκτικά (βλέπε Κλινικά αποτελέσματα).

Οι ιοί που απομονώθηκαν από ασθενείς που έπαιρναν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία μέσω υποτροπής, οι οποίοι ήταν ευαίσθητοι στην τιπραναβίρη στην έναρξη, παρέμειναν ευαίσθητοι στην τιπραναβίρη μετά τη θεραπεία, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Οι χαμηλότεροι ρυθμοί εμφάνισης ανθεκτικού ιού HIV παρατηρούνται σε ασθενείς που δεν έχουν προηγούμενη εμπειρία από θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά δαρουναβίρη σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη των μεταλλάξεων πρωτεάσης HIV-1 και την απώλεια της ευαισθησίας στους αναστολείς της πρωτεάσης (PI) σε ιολογικές αποτυχίες στα τελικά σημεία των μελετών ARTEMIS, ODIN και TITAN.

	ARTEMIS 192 Εβδομάδες	ODIN 48 Εβδομάδες		TITAN 48 Εβδομάδες
	PREZISTA/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	PREZISTA/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=294	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=296	PREZISTA/ ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N=298
Συνολικός αριθμός ιολογικών αποτυχιών ^α , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Ασθενείς που υποτροπίασαν	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ασθενείς που δεν κατεστάλησαν ποτέ	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Αριθμός ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους γονότυπους στην έναρξη/στο τέλος της θεραπείας, που ανέπτυξαν μεταλλάξεις ^β στο τελικό σημείο, n/N				
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Αριθμός ασθενών με ιολογική αποτυχία και συνδυασμένους φαινότυπους στην έναρξη/στο τέλος της θεραπείας, που έδειξαν απώλεια της ευαισθησίας σε αναστολείς της πρωτεάσης (PI) στο τελικό σημείο σε σχέση με την έναρξη, n/N				
Αναστολέας πρωτεάσης (PI)				
δαρουναβίρη	0/39	1/58	0/41	3/26
αμπρεναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/22
αταζαναβίρη	0/39	2/56	0/40	0/22
ινδιναβίρη	0/39	2/57	0/40	1/24
λοπιναβίρη	0/39	1/58	0/40	0/23
σακουιναβίρη	0/39	0/56	0/40	0/22
τιπραναβίρη	0/39	0/58	0/41	1/25

^α Αλγόριθμος TLOVR censored χωρίς ιολογική αποτυχία βασισμένος σε HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, εκτός από τη μελέτη TITAN (HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml)

^β κατάλογοι IAS-USA

Χαμηλά ποσοστά ανάπτυξης ανθεκτικών HIV-1 ιών παρατηρήθηκαν σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία, οι οποίοι λαμβάνουν για πρώτη φορά θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, και σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία χωρίς RAMs δαρουναβίρης που έλαβαν δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε συνδυασμό με άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη των μεταλλάξεων της πρωτεάσης HIV-1 και της αντοχής στους PIs σε ιολογικές αποτυχίες στο καταληκτικό σημείο της δοκιμής GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 48 Εβδομάδες	
	Χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα N=295	Με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα N=18
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία ^α και δεδομένα γονότυπου που αναπτύσσει μεταλλάξεις ^β στο καταληκτικό σημείο, n/N		
Κύριες (μείζονες) μεταλλάξεις PI	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία ^α και δεδομένα φαινότυπου που αναπτύσσει αντοχή στους PIs στο καταληκτικό σημείο ^γ , n/N		
HIV PI δαρουναβίρη	0/8	0/7

αμπρεναβίρη	0/8	0/7
αταζαναβίρη	0/8	0/7
ινδιναβίρη	0/8	0/7
λοπιναβίρη	0/8	0/7
σακουιναβίρη	0/8	0/7
τιπραναβίρη	0/8	0/7

^α Η ιολογική αποτυχία ορίστηκε ως: δεν έχει σημειωθεί ποτέ καταστολή: επιβεβαιωμένη μείωση HIV-1 RNA < 1 log₁₀ από την αρχική τιμή και ≥ 50 αντίγραφα/ml στην εβδομάδα-8, επανεμφάνιση: HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ακολουθούμενα από επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV-1 RNA έως ≥ 400 αντίγραφα/ml ή επιβεβαιωμένη αύξηση > 1 log₁₀ HIV-1 RNA από το ναδίρ, διακοπές με HIV-1 RNA ≥ 400 αντίγραφα/ml στην τελευταία επίσκεψη

^β Κατάλογοι IAS-USA

^γ Στη δοκιμή GS-US216-130 ο αρχικός φαινότυπος δεν ήταν διαθέσιμος

Διασταυρούμενη αντοχή

Η τιμή FC της δαρουναβίρης ήταν μικρότερη του 10 για το 90% των 3.309 κλινικά απομονωθέντων στελεχών που ήταν ανθεκτικά στην αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και/ή στην τιπραναβίρη, καταδεικνύοντας ότι οι ιοί που έχουν αντοχή στους περισσότερους PIs, παραμένουν ευαίσθητοι στη δαρουναβίρη.

Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής ARTEMIS δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντοχή με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης (PIs). Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής GS-US-216-130 δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντοχή με άλλους HIV PIs.

Κλινικά αποτελέσματα

Η ενισχυτική δράση της φαρμακοκινητικής της κομπισιστάτης στη δαρουναβίρη αξιολογήθηκε σε μία μελέτη Φάσης I σε υγιή άτομα, στα οποία χορηγήθηκε δαρουναβίρη 800 mg είτε με κομπισιστάτη στα 150 mg είτε με ριτοναβίρη στα 100 mg μία φορά την ημέρα. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθερής κατάστασης της δαρουναβίρης ήταν συγκρίσιμες όταν ενισχύθηκε με κομπισιστάτη έναντι ριτοναβίρης. Για πληροφορίες σχετικά με την κομπισιστάτη, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Ενήλικες ασθενείς

Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρηγούμενης με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία και ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία

Η δοκιμή GS-US-216-130 είναι μία ενός σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή φάσης III, η οποία αξιολογεί τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης με κομπισιστάτη σε 313 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 (295 ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία και 18 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία). Οι εν λόγω ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα όπου το σχήμα υποβάθρου επελέγη από τον ερευνητή και αποτελούνταν από 2 δραστικά NRTIs.

Οι προσβεβλημένοι από HIV-1 ασθενείς, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για αυτή τη δοκιμή υποβλήθηκαν σε προκαταρκτικό έλεγχο του γονότυπου, ο οποίος δεν έδειξε RAM δαρουναβίρης και HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 1.000 αντίγραφα/ml. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αναλύσεων 48 εβδομάδων από τη δοκιμή GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Εκβάσεις στην Εβδομάδα 48</i>	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg q.d. + OBR N = 295	Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg q.d. + OBR N = 18	Όλοι οι ασθενείς δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg q.d. + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)

μέση μεταβολή HIV-1 RNA log από την αρχική εκτίμηση (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την αρχική εκτίμηση ^β	+174	+102	+170

^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

^β Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

Αποτελεσματικότητα του PREZISTA 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρησιμοποιούμενου με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας του PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα βασίζονται στις αναλύσεις των δεδομένων των 192 εβδομάδων από την τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη ανοικτού σχεδιασμού μελέτη Φάσης III ARTEMIS σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 χωρίς προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία που συνέκρινε το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα (χορηγούμενων σε σχήμα είτε δύο φορές την ημέρα είτε μία φορά την ημέρα). Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε σταθερή αγωγή υποβάθρου που αποτελείτο από φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα και εμτρισιταμπίνη 200 mg μία φορά την ημέρα.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις αναλύσεις των 48 και των 96 εβδομάδων από τη δοκιμή ARTEMIS:

Αποτελέσματα	ARTEMIS					
	48 Εβδομάδες ^α			96 Εβδομάδες ^β		
	PREZISTA/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N=346	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)	PREZISTA/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N=343	Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N=346	Θεραπευτική ή διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^γ Όλοι οι ασθενείς	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^δ	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^δ
Με αρχικές τιμές HIV-RNA < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^δ	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^δ
Με αρχικές τιμές HIV-RNA ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^δ	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^δ
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^δ	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^δ
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^δ	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^δ
διάμεση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 ⁶ /l) ^ε	137	141		171	188	

- ^α Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις των 48 εβδομάδων
^β Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις των 96 εβδομάδων
^γ Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR
^δ Με βάση τη φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση
^ε Όσοι δεν ολοκλήρωσαν δεν μπορούν να καταλογιστούν: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται με μεταβολή που αντιστοιχεί σε 0.

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/ml, καταδείχθηκε (με το προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό Intent-To-Treat (ITT) όσο και για τον πληθυσμό On Protocol (OP) στις αναλύσεις των 48 εβδομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν στις αναλύσεις δεδομένων των 96 εβδομάδων θεραπείας στη δοκιμή ARTEMIS. Τα αποτελέσματα αυτά διατηρήθηκαν έως και για 192 εβδομάδες θεραπείας στη δοκιμή ARTEMIS.

Αποτελεσματικότητα του PREZISTA 800 mg μία φορά την ημέρα συγκριμένου με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία
 Η **ODIN** είναι μία ανοικτή μελέτη Φάσης III, τυχαιοποιημένη, η οποία συγκρίνει το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα με το PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και των οποίων ο έλεγχος πριν την ένταξη για τους γονότυπους που εμφανίζουν αντοχή στη δαρουναβίρη δεν έδειξε να υπάρχουν RAMs για τη δαρουναβίρη (δηλαδή V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) και οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA > 1.000 αντίγραφα/ml στον έλεγχο πριν την ένταξη στη μελέτη. Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας βασίζεται στις 48 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παρακάτω πίνακα). Και στα δύο σκέλη της μελέτης χρησιμοποιήθηκε βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBR) με ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Αποτελέσματα	PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα + OBR N=294	PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N=296	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^α	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1, 8,5) ^β
Με αρχικές τιμές HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0, 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2, 7,7)
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1, 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5, 17,8)
Με κλάδο HIV-1			
Τύπου B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4, 15,6)
Τύπου AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0, 12,6)
Τύπου C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6, 13,7)
Άλλο ^γ	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0, -5,3)
Μέση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 ⁶ /l) ^ε	108	112	-5 ^δ (-25, 16)

- ^α Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR
^β Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση
^γ Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, και CRF06_CPX
^δ Διαφορά των μέσων
^ε Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

Στις 48 εβδομάδες, η ιολογική ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα στο πλάσμα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, με θεραπεία με PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη (σύμφωνα με το προκαθορισμένο όριο 12% της μη κατωτερότητας) σε σύγκριση με PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα για τους πληθυσμούς ITT και OP.

Το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που συνδέονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4). Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με υποτύπους HIV-1 εκτός του B.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Παιδιατρικοί ασθενείς που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας από 12 ετών έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg

Η **DIONE** είναι μία ανοικτή δοκιμή Φάσης II που αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα του PREZISTA με μικρή δόση ριτοναβίρης σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη HIV-1 που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Ως ιολογική ανταπόκριση ορίστηκε η μείωση του HIV-1 RNA ικού φορτίου στο πλάσμα τουλάχιστον κατά $1,0 \log_{10}$ έναντι της έναρξης της θεραπείας.

DIONE	
<i>Αποτελέσματα την εβδομάδα 48</i>	PREZISTA/ριτοναβίρη N=12
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ^a	83,3% (10)
Ποσοστό μεταβολής CD4+ από την αρχική τιμή ^β	14
Μέση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ από την αρχική τιμή ^β	221
$\geq 1,0 \log_{10}$ μείωση του ικού φορτίου του πλάσματος από την έναρξη της μελέτης	100%

^a Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR.

^β Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία θεωρούνται αποτυχία καταλογισμού: ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίστηκαν με αλλαγή ίση με 0.

Στην ανοικτή, Φάσης II/III δοκιμή GS-US-216-0128, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης 800 mg και της κομπισιστάτης 150 mg (χορηγούμενες ως ξεχωριστά δισκία) και τουλάχιστον 2 NRTI αξιολογήθηκαν σε 7 ιολογικά κατασταλμένους εφήβους ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν. Οι ασθενείς λάμβαναν σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα (για τουλάχιστον 3 μήνες) αποτελούμενο από δαρουναβίρη χορηγούμενη με ριτοναβίρη σε συνδυασμό με 2 NRTI. Μετέβησαν από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως και συνέχισαν τη λήψη δαρουναβίρης (N = 7) και 2 NRTI.

Ιολογική έκβαση σε ιολογικά κατασταλμένους ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία την εβδομάδα 48	
GS-US-216-0128	
Εκβάσεις την Εβδομάδα 48	Δαρουναβίρη/κομπισιστάτη + τουλάχιστον 2 NRTI (N=7)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml βάσει της προσέγγισης Snapshot του FDA	85,7% (6)
Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης ^a	-6,1%

Διάμεση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης ^α	-342 κύτταρα/mm ³
--	------------------------------

^α Χωρίς καταλογοισμό (παρατηρούμενα δεδομένα).

Για επιπρόσθετα δεδομένα κλινικών μελετών σε ενήλικες ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και σε παιδιατρικούς ασθενείς, αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα δισκία PREZISTA 75 mg, 150 mg ή 600 mg και για το πόσιμο διάλυμα των 100 mg/ml.

Κύση και μετά τον τοκετό

Η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800/100 mg μία φορά την ημέρα) σε συνδυασμό με αγωγή υποβάθρου αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή 36 εγκύων γυναικών (18 σε κάθε σκέλος) κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, και μετά τον τοκετό. Η ιολογική ανταπόκριση διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο της μελέτης και στα δύο σκέλη. Καμία μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί δεν εμφανίστηκε στα βρέφη που γεννήθηκαν από τα 31 άτομα που έμειναν σε αντιρετροϊκή θεραπεία μέχρι τη γέννηση. Δεν υπήρξαν νέα κλινικά σημαντικά ευρήματα για την ασφάλεια συγκριτικά με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης σε ενήλικες οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV-1 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης, συγχορηγούμενη με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη, έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1. Η έκθεση στη δαρουναβίρη ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν μολυνθεί από HIV-1 συγκριτικά με τους υγιείς. Η αυξημένη έκθεση στη δαρουναβίρη στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1 σε σύγκριση με τους υγιείς, μπορεί να εξηγηθεί από τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις α₁-όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AAG) στους ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV-1, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη δέσμευση της δαρουναβίρης στην AAG στο πλάσμα και ως εκ τούτου, υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Η κομπισιστάτη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A, και με αυτό τον τρόπο αυξάνονται σημαντικά οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα.

Για πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κομπισιστάτης, συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Απορρόφηση

Η δαρουναβίρη απορροφάται ταχέως μετά από στόματος χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση της δαρουναβίρης στο πλάσμα, παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, επιτυγχάνεται εντός 2,5 - 4,0 ωρών.

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης μόνο δαρουναβίρης 600 mg ήταν περίπου 37% και αυξήθηκε σε περίπου 82% με την παρουσία 100 mg ριτοναβίρης χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ενίσχυση της φαρμακοκινητικής δράσης από τη ριτοναβίρη ήταν μία σχεδόν 14-πλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη δαρουναβίρη όταν χορηγήθηκε από το στόμα μία εφάπαξ δόση 600 mg δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν χορηγήθηκε χωρίς τροφή, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της δαρουναβίρης παρουσία κομπισιστάτης ή χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι μικρότερη σε σύγκριση με τη λήψη της με τροφή. Ως εκ τούτου, τα δισκία PREZISTA πρέπει να λαμβάνονται μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στη δαρουναβίρη.

Κατανομή

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κατά περίπου 95% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της δαρουναβίρης, χορηγούμενης μόνη της, ήταν $88,1 \pm 59,0$ l (Μέση τιμή \pm SD) και αυξήθηκε σε $131 \pm 49,9$ l (Μέση τιμή \pm SD) παρουσία ριτοναβίρης 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Βιομετασχηματισμός

In vitro πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα (HLMs) καταδεικνύουν ότι η δαρουναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ηπατικό σύστημα του κυτοχρώματος και σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A4. Μία δοκιμή της ^{14}C -δαρουναβίρης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση δαρουναβίρης με ριτοναβίρη 400/100 mg οφειλόταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 οξειδωτικοί μεταβολίτες της δαρουναβίρης στον άνθρωπο. Όλοι έδειξαν δράση η οποία ήταν τουλάχιστον 10 φορές μικρότερη από τη δράση της δαρουναβίρης κατά του αρχέγονου τύπου HIV.

Αποβολή

Μετά από μία δόση 400/100 mg ^{14}C -δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της ^{14}C -δαρουναβίρης ανευρίσκεται στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Αμεταβόλιστη δαρουναβίρη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 41,2% και 7,7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της δαρουναβίρης ήταν περίπου 15 ώρες όταν συνδυάστηκε με ριτοναβίρη. Η ενδοφλέβια κάθαρση δαρουναβίρης (150 mg) χορηγούμενη μόνη της και παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, ήταν 32,8 l/h και 5,9 l/h, αντίστοιχα.

Ειδικόι πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη δύο φορές την ημέρα σε 74 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία, ηλικίας 6 έως 17 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg, έδειξαν ότι οι χορηγούμενες δόσεις PREZISTA/ριτοναβίρης που βασίζονταν στο βάρος, είχαν ως αποτέλεσμα έκθεση στη δαρουναβίρη συγκρίσιμη με αυτήν των ενηλίκων που λαμβάνουν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη δύο φορές την ημέρα σε 14 παιδιατρικούς ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι δοσολογίες που βασίζονται στο βάρος οδηγούν σε έκθεση σε δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν, ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, έδειξε ότι το PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα οδηγεί σε έκθεση στη δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα. Ως εκ τούτου, η ίδια δοσολογία μία φορά την ημέρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφήβους με εμπειρία στη θεραπεία ηλικίας 12 έως < 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4+ ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα σε 10 παιδιατρικούς ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία, ηλικίας 3 έως < 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 14 kg έως < 20 kg, έδειξε ότι οι δοσολογίες που βασίζονται στο βάρος οδηγούν σε έκθεση σε δαρουναβίρη που ήταν συγκρίσιμη με αυτή που επετεύχθη σε ενήλικες που λάμβαναν PREZISTA/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Επιπρόσθετα, το φαρμακοκινητικό μοντέλο και η προσομοίωση της έκθεσης σε δαρουναβίρη στους παιδιατρικούς ασθενείς του εύρους των ηλικιών 3 έως < 18 ετών επιβεβαίωσε την έκθεση σε δαρουναβίρη όπως παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες και επέτρεψε την ταυτοποίηση των υπολογιζόμενων με βάση το βάρος δοσολογικών σχημάτων PREZISTA/ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 15 kg και είτε δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν είτε έχουν εμπειρία στη θεραπεία χωρίς DRV-RAMs* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA < 100.000 αντίγραφα/ml στο πλάσμα και αριθμό κυττάρων CD4 + ≥ 100 κύτταρα $\times 10^6/l$ (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης 800 mg συγχωρηγούμενης με κομπισιστάτη 150 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει μελετηθεί σε 7 εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg στη Μελέτη GS-US-216-0128. Η γεωμετρική μέση τιμή της έκθεσης σε εφήβους (AUC_{tau}) ήταν παρόμοια για τη δαρουναβίρη και αυξημένη κατά 19% για τη κομπισιστάτη σε σύγκριση με τις εκθέσεις που επετεύχθησαν σε ενήλικες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη 150 mg στη Μελέτη GS-US-216-0130. Η διαφορά που παρατηρήθηκε για την κομπισιστάτη δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

	Ενήλικες στη μελέτη GS-US-216-0130, εβδομάδα 24 (Πρότυπο)^α Μέση τιμή (%CV) GLSM	Έφηβοι στη μελέτη GS-US-216-0128, ημέρα 10 (Έλεγχος)^β Μέση τιμή (%CV) GLSM	Αναλογία GLSM (90% CI) (Έλεγχος/Πρότυπο)
N	60 ^γ	7	
Παράμετρος PK της δαρουναβίρης			
AUC_{tau} (h.ng/ml) ^δ	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml) ^δ	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Παράμετρος PK της κομπισιστάτης			
AUC_{tau} (h.ng/ml) ^δ	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml) ^δ	32,8 (289,4) 17,2 ^ε	28,3 (157,2) 22,0 ^ε	1,28 (0,51-3,22)

^α Δεδομένα εντατικής δειγματοληψίας PK την Εβδομάδα 24 από συμμετέχοντες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg + κομπισιστάτη 150 mg.

^β Δεδομένα εντατικής δειγματοληψίας PK την Ημέρα 10 από συμμετέχοντες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg + κομπισιστάτη 150 mg.

^γ N=59 για AUC_{tau} και C_{tau} .

^δ Η συγκέντρωση προ της δόσης (0 ώρες) χρησιμοποιήθηκε ως έμμεσος δείκτης για τη συγκέντρωση στις 24 ώρες για τους σκοπούς της εκτίμησης των AUC_{tau} και C_{tau} στη Μελέτη GS-US-216-0128.

^ε N=57 και N=5 για τον GLSM της C_{tau} στη μελέτη GS-US-216-0130 και στη μελέτη GS-US-216-0128, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν είχε σημαντική διαφορά στο ηλικιακό εύρος (18 έως 75 ετών) που αξιολογήθηκε σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV (n=12, ηλικία ≥ 65 ετών) (βλέπε

παράγραφο 4.4). Παρόλα αυτά, μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Φύλο

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στη δαρουναβίρη (16,8%) στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες που έχουν μολυνθεί από HIV. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σχετιζόμενη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με ¹⁴C-δαρουναβίρη με ριτοναβίρη, έδειξαν ότι περίπου το 7,7% της χορηγηθείσας δόσης της δαρουναβίρης απεκκρίνεται στα ούρα αμεταβόλιση.

Παρόλο που η δαρουναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl μεταξύ 30 - 60 ml/min, n=20) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με PREZISTA συγχωρηγούμενο με ριτοναβίρη (600/100 mg) δύο φορές την ημέρα, καταδείχθηκε ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαρουναβίρης σε άτομα με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A, n=8) και μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B, n=8) ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με αυτές των υγιών εθελοντών. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης ήταν περίπου 55% (Child-Pugh Κατηγορία A) και 100% (Child-Pugh Κατηγορία B) υψηλότερες, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της αύξησης είναι άγνωστη και κατά συνέπεια το PREZISTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν έχει ακόμα μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Κύηση και μετά τον τοκετό

Η έκθεση στην ολική δαρουναβίρη και στη ριτοναβίρη μετά την πρόσληψη δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος ήταν γενικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Ωστόσο, για τη μη δεσμευμένη (δηλαδή την ενεργή) δαρουναβίρη, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν λιγότερο μειωμένες κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό, εξαιτίας μιας αύξησης στο μη δεσμευμένο κλάσμα της δαρουναβίρης κατά τη διάρκεια της κύησης συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=12)^a	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=12)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC_{12h} , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min} , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

^a n=11 για AUC_{12h}

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά από χορήγηση δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=17)	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=15)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές για το ίδιο άτομο των C_{max} , AUC_{12h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 28%, 26% και 26% χαμηλότερες αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό, κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C_{max} , AUC_{12h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 18%, 16% χαμηλότερες και 2% υψηλότερη, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Σε γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές για το ίδιο άτομο των C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 33%, 31% και 30% χαμηλότερες αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, οι τιμές C_{max} , AUC_{24h} και C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν κατά 29%, 32% και 50% χαμηλότερες, αντίστοιχα, συγκριτικά με μετά τον τοκετό.

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη. Στις γυναίκες που έλαβαν δαρουναβίρη/κομπισιστάτη κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της ολικής δαρουναβίρης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές μετά τον τοκετό κατά 49%, 56% και 92%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης οι τιμές της C_{max} , της AUC_{24h} και της C_{min} της ολικής δαρουναβίρης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 37%, 50% και 89%, αντίστοιχα. Το μη δεσμευμένο κλάσμα επίσης μειώθηκε σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης μείωσης κατά 90% περίπου των επιπέδων της C_{min} . Η κύρια αιτία αυτών των χαμηλών τιμών έκθεσης είναι η σημαντική μείωση της έκθεσης στην κομπισιστάτη λόγω της σχετιζόμενης με την κύηση επαγωγής ενζύμων (βλ. παρακάτω).

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά τη χορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης 800/150 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό			
Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)	Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (n=7)	Τρίτο τρίμηνο της κύησης (n=6)	Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC _{24h} , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

Η έκθεση στην κομπισιστάτη ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης, οδηγώντας ενδεχομένως σε υποβέλτιστη ενίσχυση της δαρουναβίρης. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης η C_{max} , η AUC_{24h} και η C_{min} της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 50%, 63% και 83%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης η C_{max} , η AUC_{24h} και η C_{min} της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 27%, 49% και 83%, αντίστοιχα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα έχουν διεξαχθεί με εκθέσεις έως και τα επίπεδα κλινικής έκθεσης με δαρουναβίρη χορηγούμενη μόνη της σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους και σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε αρουραίους και σκύλους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια, σε αρουραίους και σκύλους, υπήρξαν μόνο περιορισμένες δράσεις της θεραπείας με δαρουναβίρη. Στα τρωκτικά, τα βασικά όργανα-στόχοι που ταυτοποιήθηκαν ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, το σύστημα πήξης του αίματος, το ήπαρ και ο θυρεοειδής αδένας. Παρατηρήθηκε μία ποικίλη, αλλά περιορισμένη μείωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα μαζί με αυξήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής.

Αλλαγές παρατηρήθηκαν στο ήπαρ (υπερτροφία ηπατοκυττάρων, σχηματισμός κενοτοπίων, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) και στο θυρεοειδή αδέν (θηλακίωδες υπερτροφία). Στον αρουραίο, ο συνδυασμός δαρουναβίρης με ριτοναβίρη οδήγησε σε μικρή αύξηση στην επίδραση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων, στο ήπαρ και στο θυρεοειδή αδέν και σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ίνωσης των νησιδίων του παγκρέατος (μόνο σε αρσενικούς αρουραίους) σε σύγκριση με τη θεραπεία δαρουναβίρης χορηγούμενης μόνη της. Στους σκύλους, δεν ταυτοποιήθηκαν σημαντικά τοξικολογικά ευρήματα ή όργανα στόχοι έως και σε εκθέσεις ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Σε μία μελέτη η οποία διεξήχθη σε αρουραίους, ο αριθμός των ωχρινικών σωματίων και οι εμφυτεύσεις μειώθηκαν παρουσία μητρικής τοξικότητας. Διαφορετικά, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα με χορήγηση δαρουναβίρης έως και 1.000 mg/kg/ημέρα και επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα (AUC - 0,5 φορές) από αυτά των ανθρώπων στην κλινικά συνιστώμενη δόση. Μέχρι τα ίδια δοσολογικά επίπεδα, δεν εμφανίστηκε τερατογένεση με τη δαρουναβίρη σε αρουραίους και κουνέλια όταν ήταν σε θεραπεία μόνο με δαρουναβίρη είτε σε ποντίκια όταν ήταν σε θεραπεία με συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλότερα από αυτά της συνιστώμενης κλινικής δόσης σε ανθρώπους. Στην εκτίμηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η δαρουναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη, προκάλεσε μια παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους πριν από τον απογαλακτισμό και υπήρξε μια μικρή καθυστέρηση στο άνοιγμα των οφθαλμών και ωτών. Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη προκάλεσε μείωση του αριθμού των νεογνών που παρουσίαζαν αντανακλαστική ανταπόκριση κατά την ημέρα 15 της γαλουχίας και μειωμένη επιβίωση του νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να ήταν δευτερεύουσες της έκθεσης του νεογνού στη δραστική ουσία μέσω του μητρικού γάλακτος και/ή της τοξικότητας στη μητέρα. Δεν επηρεάστηκαν οι λειτουργίες μετά τον απογαλακτισμό με τη χορήγηση δαρουναβίρης μόνης της ή σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Σε νεαρούς αρουραίους που ελάμβαναν δαρουναβίρη μέχρι τις ημέρες 23 - 26, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, με σπασμούς σε ορισμένα ζώα. Η έκθεση στο πλάσμα, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με ενήλικες αρουραίους μετά από συγκρίσιμες δόσεις σε mg/kg μεταξύ των ημερών 5 και 11 της ζωής τους. Μετά την ημέρα 23 της ζωής τους, η έκθεση ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενήλικων αρουραίων. Η αυξημένη έκθεση ήταν πιθανή τουλάχιστον εν μέρει εξαιτίας της ανωριμότητας των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο σε νεαρά ζώα. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα που να σχετίζεται με τη θεραπεία σε νεαρούς αρουραίους που τους δόθηκε δόση 1.000 mg/kg δαρουναβίρης (εφάπαξ δόση) την ημέρα 26 της ζωής τους ή που τους δόθηκαν 500 mg/kg (επαναλαμβανόμενη δόση) από την ημέρα 23 έως 50 της ζωής τους, και οι εκθέσεις και το τοξικολογικό προφίλ ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Λόγω αβεβαιότητας σχετικά με το ρυθμό ανάπτυξης του ανθρώπινου αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των ηπατικών ενζύμων, το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με μικρή δόση ριτοναβίρης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών.

Η δαρουναβίρη αξιολογήθηκε για καρκινογόνο δυναμικό με από στόματος χορήγηση μέσω καθετήρα σε ποντίκια και αρουραίους για έως και 104 εβδομάδες. Ημερήσιες δόσεις των 150, 450 και 1.000 mg/kg χορηγήθηκαν σε ποντίκια και δόσεις των 50, 150 και 500 mg/kg χορηγήθηκαν σε αρουραίους. Σε αρσενικά και θηλυκά και των δύο ειδών παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις

στη συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων. Σημειώθηκαν αδενώματα θυλακοειδών κυττάρων θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους. Η χορήγηση δαρουναβίρης σε ποντίκια ή αρουραίους δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης οποιουδήποτε άλλου καλοήθους ή κακοήθους νεοπλασματος. Οι ηπατοκυτταρικοί και θυρεοειδικοί όγκοι που παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά θεωρείται ότι έχουν περιορισμένη συσχέτιση με τον άνθρωπο. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δαρουναβίρης σε αρουραίους προκάλεσε επαγωγή ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων και αύξησε την απομάκρυνση της θυρεοειδικής ορμόνης, που προδιαθέτουν τους αρουραίους, αλλά όχι τους ανθρώπους, για νεοπλασματα θυρεοειδούς. Στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, οι συστηματικές εκθέσεις (βάσει της AUC) στη δαρουναβίρη ήταν, αναλογικά με εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις πολλαπλάσιες κατά 0,4 έως 0,7 φορές (ποντίκια) και κατά 0,7 έως 1 φορά (αρουραίοι).

Ύστερα από 2 χρόνια χορήγησης δαρουναβίρης με εκθέσεις ίδιες ή χαμηλότερες εκείνων του ανθρώπου, παρατηρήθηκαν ηπατικές μεταβολές σε ποντίκια (νέφρωση) και αρουραίους (χρόνια εξελισσόμενη νεφροπάθεια).

Η δαρουναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονιδιοτοξική σε μία πληθώρα δοκιμασιών *in vitro* και *in vivo*, που περιελάμβαναν ανάστροφη μετάλλαξη βακτηριδίων (AMES), χρωμοσωμική εκτροπή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

PREZISTA 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου
Κροσποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Κίτρινο (E110)

PREZISTA 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου
Κροσποβιδόνη
Στεατικό μαγνήσιο
Υπρομελλόζη

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PREZISTA 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πλαστική, αδιαφανής, λευκή φιάλη των 160 ml από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που περιέχει 60 δισκία, η οποία διαθέτει πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP). Μέγεθος συσκευασίας με μία φιάλη.

PREZISTA 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πλαστική, αδιαφανής, λευκή φιάλη των 75 ml από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που περιέχει 30 δισκία, η οποία διαθέτει πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP). Μέγεθος συσκευασίας με μία φιάλη ή τρεις φιάλες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PREZISTA 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/06/380/007 - 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/06/380/008 - 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 x 30)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Φεβρουαρίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

PREZISTA πόσιμο εναιώρημα
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

PREZISTA tablets
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και σε κάθε επακόλουθη επικαιροποίηση όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 100 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
δαρουναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 100 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μεθυλεστέρα παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219).
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα
Φιάλη 200 ml
Η συσκευασία περιλαμβάνει ένα δοσομετρικό σταγονόμετρο των 6 ml με διαβαθμίσεις ανά 0,2 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Ανακινήστε δυνατά τη φιάλη πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Αποφύγετε την έκθεση σε υπερβολική θερμότητα.
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/380/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

prezista 100 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΟΣΙΜΟ ΕΝΑΙΩΡΗΜΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 100 mg/ml πόσιμο εναιώρημα
δαρουναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 100 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μεθυλεστέρα παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219).
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα
200 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Ανακινήστε δυνατά τη φιάλη πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Αποφύγετε την έκθεση σε υπερβολική θερμότητα.

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/380/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαρουναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

480 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/380/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

prezista 75 mg (αυτό εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαρουναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

240 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/380/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

prezista 150 mg *(αυτό εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί)*

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαρουναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει κίτρινο (E110).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/380/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

prezista 400 mg *(αυτό εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί)*

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαρουναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει κίτρινο (E110).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/380/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

prezista 600 mg *(αυτό εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί)*

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PREZISTA 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
δαρουναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 φιάλες που περιέχουν 30 δισκία η καθεμία)
Οι φιάλες δεν πρέπει να διατίθενται μεμονωμένα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/380/007 - 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/06/380/008 - 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 x 30)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

prezista 800 mg (αυτό εφαρμόζεται μόνο στο εξωτερικό κουτί)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PREZISTA 100 mg/ml πόσιμο εναιώρημα δαρουναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREZISTA
3. Πώς να πάρετε το PREZISTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το PREZISTA;

Το PREZISTA περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Το PREZISTA είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Το PREZISTA δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

Ποια είναι η χρήση του;

Το PREZISTA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με λοίμωξη HIV καθώς και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 κιλών με λοίμωξη HIV (βλέπε **Πώς να πάρετε το PREZISTA**).

Το PREZISTA πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το PREZISTA

Μην πάρετε το PREZISTA

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στην κομπισιστάτη ή τη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαγίων της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το PREZISTA
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για τη θεραπεία της οφειλόμενης στα οπιοειδή δυσκοιλιότητας
<i>Δαποξετίνη</i>	για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το PREZISTA.

Το PREZISTA δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν PREZISTA και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡIN και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε PREZISTA.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ηλικιωμένοι

Το PREZISTA έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το PREZISTA.

Παιδιά

Το PREZISTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 15 κιλά.

Άλλα φάρμακα και PREZISTA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με το PREZISTA. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο 'Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:'.

Στις περισσότερες περιπτώσεις το PREZISTA μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Το PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις του PREZISTA ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακονιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε PREZISTA. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το PREZISTA μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας).
- Δασατινίμπη, εβερόλιμους, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)
- Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).

- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου)
- *Φεσσοτεροδίνη, σολιφενασίνη* (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του PREZISTA μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίτονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων)
- *Μετφορμίνη* (για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

Το PREZISTA με τροφή και ποτό

Βλέπε παράγραφο 3 'Πώς να πάρετε το PREZISTA.'

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε.

Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του PREZISTA.

Το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA περιέχει μεθυλσετέρα παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου. Αυτό το συστατικό μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (μερικές φορές καθυστερημένες).

Το PREZISTA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το PREZISTA

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε PREZISTA και κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ούτε να σταματάει η θεραπεία χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή μίας φορές ημερήσια δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος και την ηλικία του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσο πόσιμο ελαιώδη PREZISTA και πόση κομπισιστάτη (δισκίο) ή ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης ^α είναι	Μία δόση κομπισιστάτης είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα (6 χιλιοστόλιτρα)	100 χιλιοστόγραμμα (1,2 χιλιοστόλιτρα)	Να μη ληφθεί
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα (6.8 χιλιοστόλιτρα)	100 χιλιοστόγραμμα (1,2 χιλιοστόλιτρα)	Να μη ληφθεί
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα (8 χιλιοστόλιτρα)	100 χιλιοστόγραμμα (1,2 χιλιοστόλιτρα)	150 χιλιοστόγραμμα ^β

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

^β το παιδί πρέπει να είναι ηλικίας 12 ετών και άνω

Το παιδί πρέπει να παίρνει το PREZISTA κάθε ημέρα και πάντα σε συνδυασμό με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης και μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Το παιδί πρέπει να καταναλώσει ένα γεύμα ή ένα σνακ εντός 30 λεπτών πριν από τη λήψη του PREZISTA και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης. Το είδος της τροφής δεν έχει σημασία.

Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει εάν το παιδί σας πρέπει να πάρει το PREZISTA με κομπισιστάτη ή με ριτοναβίρη.

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά και έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος και την ηλικία του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η δοσολογία μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το πόσο πόσιμο ελαιώδη PREZISTA και πόση κομπισιστάτη (δισκίο) ή ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Δοσολογία δύο φορές την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης ^α είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	380 χιλιοστόγραμμα (3,8 χιλιοστόλιτρα)	50 χιλιοστόγραμμα (0,6 χιλιοστόλιτρα)
μεταξύ 30 και 40 κιλών	460 χιλιοστόγραμμα (4,6 χιλιοστόλιτρα)	60 χιλιοστόγραμμα (0,8 χιλιοστόλιτρα)
άνω των 40 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα (6 χιλιοστόλιτρα)	100 χιλιοστόγραμμα (1,2 χιλιοστόλιτρα)

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

Δοσολογία μία φορά την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης ^α είναι	Μία δόση κομπισιστάτης είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα (6 χιλιοστόλιτρα)	100 χιλιοστόγραμμα (1,2 χιλιοστόλιτρα)	Να μη ληφθεί
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα (6,8 χιλιοστόλιτρα)	100 χιλιοστόγραμμα (1,2 χιλιοστόλιτρα)	Να μη ληφθεί
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα (8 χιλιοστόλιτρα)	100 χιλιοστόγραμμα (1,2 χιλιοστόλιτρα)	150 χιλιοστόγραμμα ^β

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

^β το παιδί πρέπει να είναι ηλικίας 12 ετών και άνω

Οδηγίες για παιδιά

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να λαμβάνει το PREZISTA μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες δόσεις PREZISTA και ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα ή PREZISTA και κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα. Εάν το PREZISTA έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει μια δόση το πρωί και μια δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει το PREZISTA μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.

Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)

Η συνήθης δόση του PREZISTA είναι 800 χιλιοστόγραμμα μια φορά την ημέρα.

Πρέπει να λαμβάνετε το PREZISTA κάθε ημέρα πάντα σε συνδυασμό με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης και με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή.

Πρέπει να πάρετε ένα γεύμα ή ένα κολατσιό μέσα σε 30 λεπτά πριν τη λήψη του PREZISTA και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης. Ο τύπος της τροφής δεν είναι σημαντικός. Ακόμα και αν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε τη λήψη του PREZISTA και της κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.
Ή
- 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

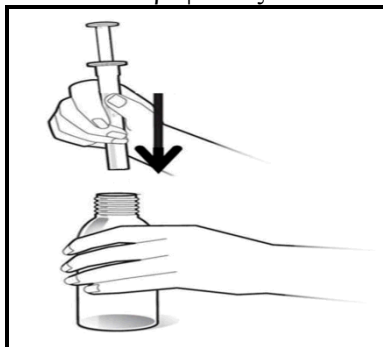
Οδηγίες για ενήλικες

- Λαμβάνετε το PREZISTA πάντα μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη.
- Λαμβάνετε το PREZISTA μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.

Οδηγίες χρήσης

Χρησιμοποιήστε το δοσομετρικό σταγονόμετρο που διατίθεται με τη συσκευασία ώστε να μετρήσετε με ακρίβεια τη δόση σας:

1. Ανακινήστε καλά τη φιάλη πριν από κάθε χρήση.
2. Ανοίξτε τη φιάλη του πόσιμου εναιωρήματος PREZISTA πιέζοντας προς τα κάτω στο πώμα και στρέφοντάς το αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού.



3. Εισάγετε πλήρως μέσα στη φιάλη το παρεχόμενο δοσομετρικό σταγονόμετρο για χρήση από στόματος.

4. Τραβήξτε το έμβολο μέχρι να φτάσει η κορυφή του κυλίνδρου στη γραμμή που ταιριάζει με τη δόση που σας συνταγογράφησε ο επαγγελματίας υγείας σας.
5. Πάρτε τη δόση του PREZISTA. Τοποθετήστε την άκρη του δοσομετρικού σταγονόμετρου στο στόμα. Πιέστε το έμβολο του σταγονόμετρου προς το στόμα, στη συνέχεια καταπιείτε.
6. Κλείστε τη φιάλη με το πώμα μετά τη χρήση, και φυλάξτε το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA σύμφωνα με τις οδηγίες στην παράγραφο 5 παρακάτω.
7. Αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο του σταγονόμετρου, ξεπλύνετε και τα δύο με νερό και αφήστε τα να στεγνώσουν στον αέρα μετά από κάθε χρήση.
8. Συναρμολογήστε πάλι το δοσομετρικό σταγονόμετρο για χρήση από στόματος αφού στεγνώσει στον αέρα και φυλάξτε το μαζί με τη φιάλη PREZISTA.

Μην χρησιμοποιείτε το δοσομετρικό σταγονόμετρο για κανένα άλλο φάρμακο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREZISTA από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PREZISTA

Εάν παίρνετε το PREZISTA δύο φορές την ημέρα και το παρατηρήσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως το πόσιμο εναιώρημα. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν παίρνετε το PREZISTA μία φορά την ημέρα και το παρατηρήσετε **εντός 12 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως το πόσιμο εναιώρημα. Λαμβάνετε πάντα μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 12 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη

Σε περίπτωση που κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση PREZISTA και κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση PREZISTA και κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

Μη σταματήσετε τη λήψη PREZISTA χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του PREZISTA. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες

ενέργειες Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το PREZISTA. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί το PREZISTA.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο

- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το PREZISTA. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Αποφύγετε την έκθεση σε υπερβολική θερμότητα.

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREZISTA

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε χιλιοστόλιτρο περιέχει 100 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).
- Τα άλλα συστατικά είναι υδροξυπρόπυλο κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, σουκραλόζη, βελτιωτικό γεύσης φράουλα τύπου κρέμας, βελτιωτικό για συγκάλυψη γεύσης, μεθυλεστέρας παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E219), υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH), κεκαθαρισμένο ύδωρ.

Εμφάνιση του PREZISTA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Λευκό έως υπόλευκο αδιαφανές πόσιμο εναίωρημα. Διατίθεται σε αχροκίτρινη γυάλινη φιάλη των 200 ml με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και με δοσομετρικό σταγονόμετρο των 6 ml για χρήση από στόματος από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE) με διαβαθμίσεις ανά 0,2 ml. Ο αυχένας της φιάλης διαθέτει ένθετο πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας (LDPE) στο οποίο εφαρμόζει το δοσομετρικό σταγονόμετρο. Μην χρησιμοποιείτε το δοσομετρικό σταγονόμετρο για χρήση από στόματος για κανένα άλλο φάρμακο.

Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 75 χιλιοστόγραμμα, 150 χιλιοστόγραμμα, 400 χιλιοστόγραμμα, 600 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PREZISTA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREZISTA
3. Πώς να πάρετε το PREZISTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το PREZISTA;

Το PREZISTA περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Το PREZISTA είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Το PREZISTA δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

Ποια είναι η χρήση του;

Το PREZISTA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και τουλάχιστον σωματικού βάρους 15 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και έχουν ήδη λάβει άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Το PREZISTA πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το PREZISTA

Μην πάρετε το PREZISTA

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβάνομενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαγίων της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το PREZISTA
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για τη θεραπεία της οφειλόμενης στα οπιοειδή δυσκοιλιότητας
<i>Δαποξετίνη</i>	για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το PREZISTA.

Το PREZISTA δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν PREZISTA και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡΙΝ και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε PREZISTA.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ηλικιωμένοι

Το PREZISTA έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το PREZISTA.

Παιδιά

Το PREZISTA δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 15 κιλά.

Άλλα φάρμακα και PREZISTA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με το PREZISTA. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο 'Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:'.

Στις περισσότερες περιπτώσεις το PREZISTA μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Το PREZISTA με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις του PREZISTA ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε PREZISTA. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το PREZISTA μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- Δασατινίμπη, εβερόλιμους, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).

- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου)
- *Φεσοτεροδίνη, σολιφενασίνη* (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του PREZISTA μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων).

Αυτός **δεν** είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

Το PREZISTA με τροφή και ποτό

Βλέπε παράγραφο 3 'Πώς να πάρετε το PREZISTA.'

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε.

Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του PREZISTA.

Το PREZISTA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το PREZISTA

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε PREZISTA και ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ή η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή μίας φορές ημερήσια δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία PREZISTA και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης ^α είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η δοσολογία μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία PREZISTA και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί. Διατίθενται δισκία και άλλων περιεκτικοτήτων και ο γιατρός σας μπορεί να έχει συνταγογραφήσει ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δισκίων ώστε να δομήσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Διατίθεται επίσης πόσιμο εναιώρημα PREZISTA. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν τα δισκία ή το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA είναι κατάλληλο για το παιδί.

Δοσολογία δύο φορές την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μια δόση είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	375 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 50 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	450 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 60 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
άνω των 40 κιλών*	600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα

* Για παιδιά ηλικίας 12 ετών ή άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά, ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοσολογία του PREZISTA με 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα. Αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 75 χιλιοστόγραμμων. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες του PREZISTA.

Δοσολογία μία φορά την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης ^α είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

Οδηγίες για παιδιά

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να λαμβάνει το PREZISTA μαζί με ριτοναβίρη. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες δόσεις PREZISTA και ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα. Εάν το PREZISTA έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει, μια δόση το πρωί και μια δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει το PREZISTA μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Το παιδί πρέπει να καταπίνει τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.

Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)

Θα χρειαστείτε διαφορετική δόση του PREZISTA που δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 75 χιλιοστόγραμμων. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του PREZISTA.

Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.
Ή
- 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Τα δισκία PREZISTA 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 χιλιοστόγραμμων μία φορά την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

Οδηγίες για ενήλικες

- Λαμβάνετε το PREZISTA πάντα μαζί με ριτοναβίρη. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το πρωί, λαμβάνετε 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Το βράδυ, λαμβάνετε 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε το PREZISTA μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία PREZISTA των 75 χιλιοστόγραμμων και των 150 χιλιοστόγραμμων και το πόσιμο εναιώρημα των 100 χιλιοστόγραμμων ανά χιλιοστόλιτρο έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις και από ενήλικες.

Αφαίρεση του πώματος ασφαλείας για τα παιδιά



Η πλαστική φιάλη έχει ένα πώμα ασφαλείας για τα παιδιά και πρέπει να ανοιχτεί ως εξής:

- Πιέστε το πλαστικό βιδωτό πώμα προς τα κάτω περιστρέφοντάς το αριστερόστροφα.
- Αφαιρέστε το ξεβιδωμένο πώμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREZISTA από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PREZISTA

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του PREZISTA με ριτοναβίρη

Σε περίπτωση που κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση PREZISTA και ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση PREZISTA και ριτοναβίρης έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

Μη σταματήσετε τη λήψη PREZISTA χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του PREZISTA. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το PREZISTA. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί το PREZISTA.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το PREZISTA. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας,

μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το PREZISTA.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREZISTA

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 75 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκη.

Εμφάνιση του PREZISTA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, λευκού χρώματος, σχήματος κάψουλας, που αναφέρει TMC στη μία πλευρά και 75 στην άλλη πλευρά.
480 δισκία σε μια πλαστική φιάλη.

Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως 150 χιλιοστόγραμμα, 400 χιλιοστόγραμμα, 600 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ως πόσιμο εναιώρημα 100 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PREZISTA 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREZISTA
3. Πώς να πάρετε το PREZISTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το PREZISTA;

Το PREZISTA περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Το PREZISTA είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Το PREZISTA δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

Ποια είναι η χρήση του;

Το PREZISTA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και τουλάχιστον σωματικού βάρους 15 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και έχουν ήδη λάβει άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Το PREZISTA πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το PREZISTA

Μην πάρετε το PREZISTA

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαγίων της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το PREZISTA
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για τη θεραπεία της οφειλόμενης στα οπιοειδή δυσκοιλιότητας
<i>Δαποξετίνη</i>	για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το PREZISTA.

Το PREZISTA δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν PREZISTA και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡIN και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε PREZISTA.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ηλικιωμένοι

Το PREZISTA έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το PREZISTA.

Παιδιά

Το PREZISTA δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 15 κιλά.

Άλλα φάρμακα και PREZISTA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με το PREZISTA. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο 'Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:'.

Στις περισσότερες περιπτώσεις το PREZISTA μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Το PREZISTA με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις του PREZISTA ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε PREZISTA. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το PREZISTA μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- Δασατινίμπη, εβερόλιμους, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).

- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου)
- *Φεσοτεροδίνη, σολιφενασίνη* (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του PREZISTA μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίτονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων).

Αυτός **δεν** είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

Το PREZISTA με τροφή και ποτό

Βλέπε παράγραφο 3 'Πώς να πάρετε το PREZISTA.'

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του PREZISTA.

Το PREZISTA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το PREZISTA

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε PREZISTA και ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ή η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή μίας φορές ημερήσια δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία PREZISTA και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης ^α είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η δοσολογία μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία PREZISTA και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί. Διατίθενται δισκία και άλλων περιεκτικότητων και ο γιατρός σας μπορεί να έχει συνταγογραφήσει ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δισκίων ώστε να δομήσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Διατίθεται επίσης πόσιμο εναιώρημα PREZISTA. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν τα δισκία ή το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA είναι κατάλληλο για το παιδί.

Δοσολογία δύο φορές την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μια δόση είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	375 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 50 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	450 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 60 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
άνω των 40 κιλών*	600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα

* Για παιδιά ηλικίας 12 ετών ή άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά, ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοσολογία του PREZISTA με 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα. Αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 150 χιλιοστόγραμμων. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες του PREZISTA.

Δοσολογία μία φορά την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης^α είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

^α πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

Οδηγίες για παιδιά

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να λαμβάνει το PREZISTA μαζί με ριτοναβίρη. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες δόσεις PREZISTA και ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα. Εάν το PREZISTA έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει, μια δόση το πρωί και μια δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει το PREZISTA μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Το παιδί πρέπει να καταπίνει τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.

Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)

Θα χρειαστείτε διαφορετική δόση του PREZISTA που δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 150 χιλιοστόγραμμων. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του PREZISTA.

Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.
Ή
- 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Τα δισκία PREZISTA 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 χιλιοστόγραμμων μία φορά την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

Οδηγίες για ενήλικες

- Λαμβάνετε το PREZISTA πάντα μαζί με ριτοναβίρη. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το πρωί, λαμβάνετε 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Το βράδυ, λαμβάνετε 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε το PREZISTA μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία PREZISTA των 75 χιλιοστόγραμμων και των 150 χιλιοστόγραμμων και το πόσιμο εναιώρημα των 100 χιλιοστόγραμμων ανά χιλιοστόλιτρο έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις και από ενήλικες.

Αφαίρεση του πώματος ασφαλείας για τα παιδιά



Η πλαστική φιάλη έχει ένα πώμα ασφαλείας για τα παιδιά και πρέπει να ανοιχτεί ως εξής:

- Πιέστε το πλαστικό βιδωτό πώμα προς τα κάτω περιστρέφοντάς το αριστερόστροφα.
- Αφαιρέστε το ξεβιδωμένο πώμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREZISTA από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PREZISTA

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του PREZISTA με ριτοναβίρη

Σε περίπτωση που κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση PREZISTA και ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση PREZISTA και ριτοναβίρης έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

Μη σταματήσετε τη λήψη PREZISTA χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του PREZISTA. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το PREZISTA. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνος ή πόνος και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί το PREZISTA.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυχτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το PREZISTA. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το PREZISTA.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREZISTA

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 150 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκη.

Εμφάνιση του PREZISTA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, λευκού χρώματος, ωοειδούς σχήματος, που αναφέρει TMC στη μία πλευρά και 150 στην άλλη πλευρά.

240 δισκία σε μια πλαστική φιάλη.

Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως 75 χιλιοστόγραμμα, 400 χιλιοστόγραμμα, 600 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ως πόσιμο ελαιώδη 100 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutsseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PREZISTA 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREZISTA
3. Πώς να πάρετε το PREZISTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το PREZISTA;

Το PREZISTA περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Το PREZISTA είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Το PREZISTA δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

Ποια είναι η χρήση του;

Το δισκίο PREZISTA 400 χιλιοστογράμμων χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών (ηλικίας 3 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 κιλά) οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και

- δεν έχουν λάβει προηγούμενα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.
- σε ορισμένους ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας).

Το PREZISTA πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το PREZISTA

Μην πάρετε το PREZISTA

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στην κομπισιστάτη ή τη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβάνομενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το PREZISTA
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για τη θεραπεία της οφειλόμενης στα οπιοειδή δυσκοιλιότητας
<i>Δαποζετίνη</i>	για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το PREZISTA.

Το PREZISTA δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν PREZISTA και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡIN και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε PREZISTA.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ηλικιωμένοι

Το PREZISTA έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το PREZISTA.

Παιδιά και έφηβοι

Το δισκίο PREZISTA 400 χιλιοστογράμμων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 κιλά.

Άλλα φάρμακα και PREZISTA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με το PREZISTA. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο ‘Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:’.

Στις περισσότερες περιπτώσεις το PREZISTA μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Το PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις του PREZISTA ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε PREZISTA. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το PREZISTA μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δροσπιρενόνη. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/βαλοζόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)

- *Δασατινίμπη, εβερόλιμους, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη* (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- *Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- *Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη* (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).
- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου)
- *Φεστοτεροδίνη, σολιφενασίνη* (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του PREZISTA μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων)
- *Μετροφομίνη* (για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

Το PREZISTA με τροφή και ποτό

Βλέπε παράγραφο 3 'Πώς να πάρετε το PREZISTA.'

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του PREZISTA.

Τα δισκία PREZISTA περιέχουν κίτρινο (E110) το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το PREZISTA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το PREZISTA

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε PREZISTA και κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ούτε να σταματάει η θεραπεία χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Τα δισκία των 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 mg μία φορά την ημέρα.

Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενα αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Η συνήθης δόση του PREZISTA είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μια φορά την ημέρα.

Πρέπει να λαμβάνετε το PREZISTA κάθε ημέρα πάντα σε συνδυασμό με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης και με τροφή.

Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή.

Πρέπει να πάρετε ένα γεύμα ή ένα κολατσιό μέσα σε 30 λεπτά πριν τη λήψη του PREZISTA και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης. Ο τύπος της τροφής δεν είναι σημαντικός. Ακόμα και αν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε τη λήψη του PREZISTA και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Οδηγίες για ενήλικες

- Λαμβάνετε δύο δισκία των 400 χιλιοστόγραμμα την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε μέρα.
- Λαμβάνετε το PREZISTA πάντα μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε το PREZISTA μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακά σας για τον HIV που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το PREZISTA και τη κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη όπως σας έχει συστηθεί από τον γιατρό σας.
- Το PREZISTA πόσιμο εναιώρημα 100 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο αναπτύχθηκε για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες σε ορισμένες περιπτώσεις.

Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.
Ή
- 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

- Η συνήθης δόση του PREZISTA είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα.
Ή
- 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Συζητήστε με τον γιατρό σας για το ποια δόση είναι η σωστή για εσάς.

Οδηγίες για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη, και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, που ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά

- Λαμβάνετε 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε ημέρα.
- Λαμβάνετε το PREZISTA πάντα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης.
- Λαμβάνετε το PREZISTA μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε το δισκίο με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιείτε για το HIV σε συνδυασμό με το PREZISTA και τη ριτοναβίρη ή την κομπισιστάτη σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Αφαίρεση του πώματος ασφαλείας για τα παιδιά



Η πλαστική φιάλη έχει ένα πώμα ασφαλείας για τα παιδιά και πρέπει να ανοιχτεί ως εξής:

- Πιέστε το πλαστικό βιδωτό πώμα προς τα κάτω περιστρέφοντάς το αριστερόστροφα.
- Αφαιρέστε το ξεβιδωμένο πώμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREZISTA από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PREZISTA

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 12 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 12 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη

Σε περίπτωση που κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση PREZISTA και κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση PREZISTA και κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

Μη σταματήσετε τη λήψη PREZISTA χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του PREZISTA. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το PREZISTA. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί το PREZISTA.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο

- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το PREZISTA. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το PREZISTA.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREZISTA

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 400 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκη και κίτρινο (E110).

Εμφάνιση του PREZISTA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, ανοικτού πορτοκαλί χρώματος, ωοειδούς σχήματος, που αναφέρει TMC στη μία πλευρά και 400MG στην άλλη πλευρά. 60 δισκία σε μια πλαστική φιάλη. Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως 75 χιλιοστόγραμμα, 150 χιλιοστόγραμμα, 600 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ως πόσιμο εναιώρημα 100 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PREZISTA 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREZISTA
3. Πώς να πάρετε το PREZISTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το PREZISTA;

Το PREZISTA περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Το PREZISTA είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Το PREZISTA δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

Ποια είναι η χρήση του;

Το PREZISTA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και τουλάχιστον σωματικού βάρους 15 κιλών οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και έχουν ήδη λάβει άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Το PREZISTA πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το PREZISTA

Μην πάρετε το PREZISTA

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφенаδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβάνομενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το PREZISTA
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για τη θεραπεία της οφειλόμενης στα οπιοειδή δυσκοιλιότητας
<i>Δαποξετίνη</i>	για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το PREZISTA.

Το PREZISTA δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν PREZISTA και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡIN και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε PREZISTA.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ηλικιωμένοι

Το PREZISTA έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το PREZISTA.

Παιδιά

Το PREZISTA δεν χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 15 κιλά.

Άλλα φάρμακα και PREZISTA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με το PREZISTA. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο 'Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:'.

Στις περισσότερες περιπτώσεις το PREZISTA μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Το PREZISTA με ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις του PREZISTA ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε PREZISTA. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιξαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το PREZISTA μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- Δασατινίμπη, εβερόλιμους, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση).
- Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).

- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για την αντιμετώπιση του πόνου)
- *Φεσσοτεροδίνη, σολιφενασίνη* (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του PREZISTA μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Αλφαιντανύλη* (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη* (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Μεθαδόνη* (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- *Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, *ζολπιδέμη* (κατασταλτικοί παράγοντες)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

Το PREZISTA με τροφή και ποτό

Βλέπε παράγραφο 3 'Πώς να πάρετε το PREZISTA.'

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε.

Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του PREZISTA.

Τα δισκία PREZISTA περιέχουν κίτρινο (E110) το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το PREZISTA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το PREZISTA

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε PREZISTA και ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ή η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)

Θα χρειαστείτε διαφορετική δόση του PREZISTA που δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 600 χιλιοστόγραμμα. Υπάρχουν διαθέσιμες άλλες περιεκτικότητες του PREZISTA.

Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει ξανά στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας)

Η δόση είναι είτε:

- 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.
Η
- 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Τα δισκία PREZISTA 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα χρησιμοποιούνται μόνο για τη σύνθεση του δοσολογικού σχήματος των 800 χιλιοστόγραμμων μία φορά την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

Οδηγίες για ενήλικες

- Λαμβάνετε το PREZISTA πάντα μαζί με ριτοναβίρη. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το πρωί, λαμβάνετε ένα δισκίο PREZISTA των 600 χιλιοστόγραμμων μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Το βράδυ, λαμβάνετε ένα δισκίο PREZISTA των 600 χιλιοστόγραμμων μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε το PREZISTA μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία PREZISTA των 75 χιλιοστόγραμμων και των 150 χιλιοστόγραμμων και το πόσιμο εναιώρημα των 100 χιλιοστόγραμμων ανά χιλιοστόλιτρο έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις και από ενήλικες.

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκά φάρμακα στο παρελθόν (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή μία φοράς ημερήσια δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων, η οποία είναι 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία PREZISTA και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί.

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης ^a είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

^a πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 15 κιλά που έχουν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση βασιζόμενος στο σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε τον παρακάτω πίνακα). Ο γιατρός θα καθορίσει εάν η δοσολογία μία φορά την ημέρα ή δύο φορές την ημέρα είναι κατάλληλη για το παιδί. Αυτή η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση των ενηλίκων η οποία είναι 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός θα σας ενημερώσει για το πόσα δισκία PREZISTA και πόση ριτοναβίρη (καψάκια, δισκία ή διάλυμα) πρέπει να πάρει το παιδί. Διατίθενται δισκία μικρότερων περιεκτικότητας ώστε να δομηθεί το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Διατίθεται επίσης πόσιμο εναιώρημα PREZISTA. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν τα δισκία ή το πόσιμο εναιώρημα PREZISTA είναι κατάλληλο για το παιδί.

Δοσολογία δύο φορές την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μια δόση είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	375 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 50 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	450 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 60 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα
άνω των 40 κιλών*	600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA + 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα

* Για παιδιά ηλικίας 12 ετών ή άνω τα οποία ζυγίζουν τουλάχιστον 40 κιλά, ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοσολογία του PREZISTA με 800 χιλιοστόγραμμα μία φορά την ημέρα. Αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί με αυτά τα δισκία των 600 χιλιοστόγραμμων. Διατίθενται άλλες περιεκτικότητες του PREZISTA.

Δοσολογία μία φορά την ημέρα

Σωματικό βάρος	Μία δόση PREZISTA είναι	Μία δόση ριτοναβίρης^a είναι
μεταξύ 15 και 30 κιλών	600 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
μεταξύ 30 και 40 κιλών	675 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα
άνω των 40 κιλών	800 χιλιοστόγραμμα	100 χιλιοστόγραμμα

^a πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης: 80 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο

Οδηγίες για παιδιά

- Το παιδί πρέπει πάντοτε να λαμβάνει το PREZISTA μαζί με ριτοναβίρη. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς ριτοναβίρη.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες δόσεις PREZISTA και ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα ή μία φορά την ημέρα. Εάν το PREZISTA έχει συνταγογραφηθεί για λήψη δύο φορές την ημέρα το παιδί πρέπει να πάρει μια δόση το πρωί και μια δόση το βράδυ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα για το παιδί σας.
- Το παιδί πρέπει να λαμβάνει το PREZISTA μαζί με τροφή. Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Το παιδί πρέπει να καταπίνει τα δισκία με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Τα δισκία PREZISTA 75 χιλιοστόγραμμα και 150 χιλιοστόγραμμα και το πόσιμο εναιώρημα 100 χιλιοστόγραμμα/χιλιοστόλιτρο έχουν αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 κιλά, αλλά μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένες περιπτώσεις.

Αφαίρεση του πόματος ασφαλείας για τα παιδιά



Η πλαστική φιάλη έχει ένα πόμα ασφαλείας για τα παιδιά και πρέπει να ανοιχτεί ως εξής:

- Πιέστε το πλαστικό βιδωτό πόμα προς τα κάτω περιστρέφοντάς το αριστερόστροφα.
- Αφαιρέστε το ξεβιδωμένο πόμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREZISTA από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PREZISTA

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 6 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως την ξεχασμένη δόση. Λαμβάνετε πάντα μαζί με ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 6 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη PREZISTA και ριτοναβίρης

Σε περίπτωση που κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση PREZISTA και ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση PREZISTA και ριτοναβίρης έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

Μη σταματήσετε τη λήψη PREZISTA χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του PREZISTA. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το PREZISTA. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνος ή πόνος και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί το PREZISTA.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.
- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το PREZISTA. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας,

μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το PREZISTA.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREZISTA

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 600 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκη και κίτρινο (E110).

Εμφάνιση του PREZISTA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, πορτοκαλί χρώματος, ωοειδούς σχήματος, που αναφέρει TMC στη μία πλευρά και 600MG στην άλλη πλευρά.

60 δισκία σε μια πλαστική φιάλη.

Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως 75 χιλιοστόγραμμα, 150 χιλιοστόγραμμα, 400 χιλιοστόγραμμα και 800 χιλιοστόγραμμα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ως πόσιμο εναιώρημα 100 χιλιοστόγραμμα/χιλιοστόλιτρο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

PREZISTA 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το PREZISTA
3. Πώς να πάρετε το PREZISTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το PREZISTA και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το PREZISTA;

Το PREZISTA περιέχει τη δραστική ουσία δαρουναβίρη. Το PREZISTA είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (HIV). Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεάσης. Το PREZISTA δρα μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας. Αυτό θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη HIV.

Ποια είναι η χρήση του;

Το δισκίο PREZISTA 800 χιλιοστογράμμων χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών (ηλικίας 3 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 κιλά) οι οποίοι έχουν μολυνθεί από HIV και

- δεν έχουν λάβει προηγούμενα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα.
- σε ορισμένους ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (αυτό θα καθοριστεί από τον γιατρό σας).

Το PREZISTA πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με μικρή δόση κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης και άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το PREZISTA

Μην πάρετε το PREZISTA

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή στην κομπισιστάτη ή τη ριτοναβίρη.
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι μερικοί επιπρόσθετοι έλεγχοι.

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε φάρμακο.

Φάρμακο	Σκοπός του φαρμάκου
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Τριαζολάμη και από στόματος (λαμβάνομενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιζαπρίδη</i>	για τη θεραπεία στομαχικών καταστάσεων
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερτινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργοβίνη</i>	για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών της ημικρανίας
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία μερικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση
Το προϊόν συνδυασμού <i>λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	αυτό το φάρμακο κατά του AIDS ανήκει στην ίδια κατηγορία με το PREZISTA
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
<i>Δαβιγατράνη, τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για τη θεραπεία της οφειλόμενης στα οπιοειδή δυσκοιλιότητας
<i>Δαποζετίνη</i>	για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου

Μη συνδυάζετε το PREZISTA με προϊόντα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το PREZISTA.

Το PREZISTA δεν αποτελεί ίαση για τη λοίμωξη HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Τα άτομα που λαμβάνουν PREZISTA μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα. Σπάνια, ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή πιθανώς απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας όποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν PREZISTA και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV), μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για την κατάστασή σας ΠΡIN και ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ της Θεραπείας σας

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε PREZISTA.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μια ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια της παροχής αίματος στο οστό). Η διάρκεια της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος, μπορεί, μεταξύ άλλων, να είναι μερικοί από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

Ηλικιωμένοι

Το PREZISTA έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή μεγαλύτερους. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το PREZISTA.

Παιδιά και έφηβοι

Το δισκίο PREZISTA 800 χιλιοστογράμμων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 κιλά.

Άλλα φάρμακα και PREZISTA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που δεν πρέπει να τα συνδυάσετε με το PREZISTA. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο ‘Μη συνδυάζετε το PREZISTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:’.

Στις περισσότερες περιπτώσεις το PREZISTA μπορεί να συνδυαστεί με φάρμακα κατά του HIV που ανήκουν σε άλλη κατηγορία φαρμάκων [π.χ. NRTIs (νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), NNRTIs (μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης), ανταγωνιστές CCR5 και FIs (αναστολείς σύντηξης)]. Το PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη δεν έχει δοκιμαστεί με όλους τους PIs (αναστολείς της πρωτεάσης) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλους HIV PIs. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι δράσεις του PREZISTA ενδέχεται να μειωθούν εάν λάβετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη (για την πρόληψη των σπασμών)
- Δεξαμεθαζόνη (κορτικοστεροειδές)
- Εφαβιρένζη (για λοίμωξη από τον ιό HIV)
- Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση)
- Σακουιναβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV).

Οι δράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λάβετε PREZISTA. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- Αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, καρβεδιλόλη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, προπαφενόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη (για καρδιακή νόσο) καθώς η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- Απιζαμπάνη, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν, ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να ελέγξει το αίμα σας.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το PREZISTA μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- Αιθινυλοιστραδιόλη/δροσπιρενόνη. Το PREZISTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δροσπιρενόνης.
- Ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη (για μείωση των επιπέδων χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης ιστού μπορεί να αυξηθεί. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο θεραπευτικό σχήμα μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) επειδή η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις.
- Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, του άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση άλλων φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να γίνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση και κάτω από στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.
- Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή)
- Σαλμετερόλη (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- Αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)

- Δασατινίμπη, εβερόλιμους, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη (για τη θεραπεία του καρκίνου)
- Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής που ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)
- Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C).
- Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη (για την αντιμετώπιση του πόνου)
- Φεστοτεροδίνη, σολιφενασίνη (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του PREZISTA μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- Αλφαιντανύλη (ενέσιμο ισχυρής και άμεσης δράσης παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- Διγοξίνη (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- Κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικό)
- Ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ποζακοναζόλη, κλοτριμαζόλη (για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων). Η βορικοναζόλη πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- Ριφαμπουτίνη (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- Σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη, τανταλαφίλη (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- Αμιτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπτιλίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- Μαραβιρόκη (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- Μεθαδόνη (για τη θεραπεία της οπιοειδούς εξάρτησης)
- Καρβαμαζεπίνη, κλοναζεπάμη (για την πρόληψη των σπασμών ή για τη θεραπεία ορισμένων ειδών νευρικών πόνων)
- Κολχικίνη (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού)
- Μποξεντάνη (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- Βουσπιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, μιδαζολάμη όταν χρησιμοποιείται ως ένεση, ζολπιδέμη (κατασταλτικοί παράγοντες)
- Περιφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη (για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων)
- Μετροφομίνη (για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

Το PREZISTA με τροφή και ποτό

Βλέπε παράγραφο 3 'Πώς να πάρετε το PREZISTA.'

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε.

Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με ριτοναβίρη εκτός και εάν έχουν λάβει σαφείς οδηγίες από τον γιατρό. Έγκυες ή μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν το PREZISTA με κομπισιστάτη.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους εξαιτίας της πιθανότητας να μολυνθεί το μωρό σας από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος και εξαιτίας των άγνωστων επιδράσεων του φαρμάκου στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του PREZISTA.

Το PREZISTA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το PREZISTA

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Ακόμα και εάν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε να παίρνετε PREZISTA και κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη εάν δεν έχετε μιλήσει στον γιατρό σας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση ή η δοσολογική μορφή δεν πρέπει να αλλάζει ούτε να σταματάει η θεραπεία χωρίς οδηγίες από τον γιατρό.

Τα δισκία των 800 χιλιοστόγραμμων PREZISTA προορίζονται μόνο για χρήση μία φορά την ημέρα.

Δόση για ενήλικες που δεν έχουν λάβει προηγούμενα αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Η συνήθης δόση του PREZISTA είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μια φορά την ημέρα.

Πρέπει να λαμβάνετε το PREZISTA κάθε ημέρα πάντα σε συνδυασμό με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης και με τροφή.

Το PREZISTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή.

Πρέπει να πάρετε ένα γεύμα ή ένα κολατσιό μέσα σε 30 λεπτά πριν τη λήψη του PREZISTA και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης. Ο τύπος της τροφής δεν είναι σημαντικός. Ακόμα και αν αισθάνεστε καλύτερα, μη σταματήσετε τη λήψη του PREZISTA και της κομπισιστάτης ή της ριτοναβίρης χωρίς να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Οδηγίες για ενήλικες

- Λαμβάνετε ένα δισκίο των 800 χιλιοστόγραμμων την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε μέρα.
- Λαμβάνετε το PREZISTA πάντα μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης.
- Λαμβάνετε το PREZISTA μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε το δισκίο με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακά σας για τον HIV που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το PREZISTA και κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη όπως σας έχει συστηθεί από τον γιατρό σας.
- Το PREZISTA πόσιμο εναίωμα 100 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο αναπτύχθηκε για χρήση σε παιδιά, αλλά μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες σε ορισμένες περιπτώσεις.

Δόση για ενήλικες που έχουν λάβει προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία (ο γιατρός σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης ή 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα.
- Η
- 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας ποια δόση είναι η κατάλληλη για εσάς.

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

- Η συνήθης δόση του PREZISTA είναι 800 χιλιοστόγραμμα (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα

Δόση για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, τα οποία ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά και έχουν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα (ο γιατρός του παιδιού σας θα το προσδιορίσει αυτό)

Η δόση είναι είτε:

- 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα.
- 600 χιλιοστόγραμμα PREZISTA μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα.

Συζητήστε με τον γιατρό σας για το ποια δόση είναι η σωστή για εσάς.

Οδηγίες για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με ριτοναβίρη, και ηλικίας 12 ετών και άνω με κομπισιστάτη, που ζυγίζουν περισσότερο από 40 κιλά

- Λαμβάνετε 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA (2 δισκία που περιέχουν 400 χιλιοστόγραμμα PREZISTA ή 1 δισκίο που περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα PREZISTA) την ίδια ώρα, μία φορά την ημέρα, κάθε ημέρα.
- Λαμβάνετε το PREZISTA πάντα μαζί με 100 χιλιοστόγραμμα ριτοναβίρης ή 150 χιλιοστόγραμμα κομπισιστάτης.
- Λαμβάνετε το PREZISTA μαζί με τροφή.
- Καταπιείτε το δισκίο με πόσιμα υγρά όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιείτε για το HIV σε συνδυασμό με PREZISTA και ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Αφαίρεση του πόματος ασφαλείας για τα παιδιά



Η πλαστική φιάλη έχει ένα πόμα ασφαλείας για τα παιδιά και πρέπει να ανοιχτεί ως εξής:

- Πιέστε το πλαστικό βιδωτό πόμα προς τα κάτω περιστρέφοντάς το αριστερόστροφα.
- Αφαιρέστε το ξεβιδωμένο πόμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση PREZISTA από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το PREZISTA

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 12 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως τα δισκία. Λαμβάνετε πάντα μαζί με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη και τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 12 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του PREZISTA με κομπισιστάτη ή ριτοναβίρη

Σε περίπτωση που κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί μία άλλη δόση PREZISTA και κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση PREZISTA και κομπισιστάτης ή ριτοναβίρης έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

Μη σταματήσετε τη λήψη PREZISTA χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μη διακόψετε τη λήψη του PREZISTA. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες
Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το PREZISTA. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνο ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι το σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί το PREZISTA.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διαβήτης (συχνές) και φλεγμονή του παγκρέατος (όχι συχνές).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος ή φούσκωμα, δυσπεψία, μετεωρισμός
- κεφαλαλγία, κούραση, ζάλη, νωθρότητα, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια, απώλεια δύναμης, δυσκολία στον ύπνο

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θωρακικό άλγος, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- μειωμένη ή μη φυσιολογική ευαισθησία του δέρματος, βελονιάσματα, διαταραχή στην προσοχή, απώλεια μνήμης, προβλήματα με την ισορροπία σας
- δυσκολία στην αναπνοή, βήχας, ρινορραγία, ερεθισμός φάρυγγα
- φλεγμονή στο στομάχι ή στο στόμα, καύσος στομάχου, ακούσια προσπάθεια για έμετο, ξηρότητα στόματος, δυσφορία στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, ρέψιμο
- νεφρική ανεπάρκεια, νεφρικοί λίθοι, δυσκολία στην ούρηση, συχνή ούρηση ή υπερβολικά ούρα, μερικές φορές τη νύχτα
- κνίδωση, σοβαρό οίδημα του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά στα χείλη ή τα μάτια), έκζεμα, υπερβολικός ιδρώτας, νυκτερινοί ιδρώτες, απώλεια μαλλιών, ακμή, ξεφλουδισμένο δέρμα, χρωματισμός των νυχιών
- μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή αδυναμία, πόνος στα άκρα, οστεοπόρωση
- μείωση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα. Αυτό μπορεί να φανεί στην εξέταση αίματος.

- υψηλή πίεση του αίματος, έξαψη
- κόκκινα ή ξηρά μάτια
- πυρετός, οίδημα των κάτω άκρων εξαιτίας των υγρών, αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα, πόνος
- συμπτώματα λοίμωξης, έρπης απλός
- στυτική δυσλειτουργία, αύξηση του στήθους
- προβλήματα ύπνου, υπνηλία, κατάθλιψη, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- καρδιακό επεισόδιο, αργός καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών
- οπτική διαταραχή
- ρίγη, μη φυσιολογική αίσθηση
- ένα αίσθημα σύγχυσης ή αποπροσανατολισμού, μεταβολές της διάθεσης, ανησυχία
- λιποθυμία, επιληπτικές κρίσεις, μεταβολές ή απώλεια της γεύσης
- έλκη στο στόμα, αιματέμεση, φλεγμονή στα χείλη, ξηρότητα χειλιών, επικαλυμμένη γλώσσα
- καταρροή
- δερματικές αλλοιώσεις, ξηρότητα δέρματος
- δυσκαμψία των μυών ή των αρθρώσεων, πόνος στις αρθρώσεις με ή χωρίς φλεγμονή
- μεταβολές σε μερικές τιμές των κυττάρων του αίματός σας ή της χημείας. Αυτές φαίνονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και/ή ούρων. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει σχετικά με αυτό. Παραδείγματα είναι: αύξηση σε ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων κατά του HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το PREZISTA. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το PREZISTA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το PREZISTA.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το PREZISTA

- Η δραστική ουσία είναι η δαρουναβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει 800 χιλιοστόγραμμα δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου, κροσποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη. Το λεπτό υμένιο της επικάλυψης περιέχει πολυβινυλαλκοόλη – μερικώς υδρολυμένη, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκη και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του PREZISTA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σκούρου κόκκινου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, που αναφέρει T στη μία πλευρά και 800 στην άλλη πλευρά. 30 δισκία σε μια πλαστική φιάλη. Τα δισκία PREZISTA των 800 χιλιοστόγραμμων διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν μία φιάλη ή τρεις φιάλες ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το PREZISTA διατίθεται επίσης ως 75 χιλιοστόγραμμα, 150 χιλιοστόγραμμα, 400 χιλιοστόγραμμα και 600 χιλιοστόγραμμα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ως πόσιμο εναιώρημα 100 χιλιοστόγραμμα ανά χιλιοστόλιτρο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.