

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 100 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral suspension indeholder 100 mg darunavir (som ethanolat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: natriummethylparahydroxybenzoat (E219) 3,43 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Hvid til offwhite opaliserende suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

PREZISTA, administreret sammen med lavdosis ritonavir, er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af human immundefektvirus (hiv-1)-infektion hos voksne og pædiatriske patienter fra 3 år med en legemsvægt på mindst 15 kg (se pkt. 4.2).

PREZISTA, co-administreret med cobicistat, er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af human immundefektvirus (hiv-1)-infektion hos voksne og unge (i alderen 12 år og opefter med en vægt på mindst 40 kg) (se pkt. 4.2).

I forbindelse med beslutningen om at påbegynde behandling med PREZISTA, administreret sammen med cobicistat eller lavdosis ritonavir, skal den enkelte patients behandlingsanamnese og de mutationsmønstre, der er forbundet med forskellige lægemidler, overvejes nøje. Genotype- og fænotypebestemmelse (hvor det er muligt) og behandlingsanamnese skal være vejledende for brugen af PREZISTA (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge, der har erfaring med håndtering af hiv-infektion. Efter indledning af behandling med PREZISTA skal patienterne rådgives om ikke at ændre doseringen eller lægemiddelformen eller stoppe med behandlingen undtagen efter aftale med lægen.

Interaktionsprofilen for darunavir er afhængig af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Der kan derfor ovære forskellige kontraindikationer og anbefalinger for darunavir og samtidige lægemidler afhængigt af, om darunavir er boostet med ritonavir eller cobicistat (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Dosering

PREZISTA skal altid gives oralt med cobicistat eller lavdosis ritonavir som en farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Produktresuméet for cobicistat eller ritonavir, som det måtte være relevant, skal derfor læses, inden behandling med PREZISTA påbegyndes. Cobicistat er ikke indiceret til brug to gange dagligt eller til brug hos den pædiatriske population, som er under 12 år og vejer mindre end 40 kg.

ART-naive voksne patienter

Den anbefalede dosis er 800 mg en gang dagligt sammen med cobicistat 150 mg en gang dagligt eller ritonavir 100 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid.

ART-erfarne voksne patienter

Den anbefalede dosis er 600 mg to gange dagligt sammen med ritonavir 100 mg to gange dagligt i forbindelse med et måltid.

En dosis på 800 mg en gang dagligt med cobicistat 150 mg en gang dagligt eller ritonavir 100 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid kan gives til patienter, der tidligere har været eksponeret for antiretrovirale lægemidler, men ikke har mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)*, og som har plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletal $\geq 100 \times 10^6$ celler/l.

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

Hvis der ikke foreligger bestemmelse af hiv-1-genotypen, er den anbefalede dosis PREZISTA 600 mg to gange dagligt sammen med ritonavir 100 mg to gange dagligt i forbindelse med et måltid.

ART-naive pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 15 kg)

Den vægtbaserede dosis af PREZISTA taget sammen med ritonavir eller cobicistat i forbindelse med et måltid til pædiatriske patienter fremgår af tabellen nedenfor. Dosis af cobicistat til administration sammen med PREZISTA hos børn under 12 år er ikke blevet fastlagt.

Anbefalet dosis af PREZISTA og ritonavir^a eller cobicistat^b til behandlingsnaive pædiatriske patienter (3 til 17 år)	
Legemsvægt (kg)	Dosis (en gang dagligt i forbindelse med et måltid)
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gang dagligt
≥ 30 kg til < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gang dagligt
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gang dagligt eller 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tablet) cobicistat ^b en gang dagligt

^a ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

^b unge i alderen 12 år og opefter

^c rundet op for at lette dosering af suspension

ART-erfarne pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 15 kg)

Det anbefales sædvanligvis at tage PREZISTA to gange dagligt med ritonavir i forbindelse med et måltid.

Et dosisregime med PREZISTA taget med ritonavir eller cobicistat en gang dagligt i forbindelse med et måltid kan anvendes til patienter, der tidligere har været eksponeret for antiretrovirale lægemidler, men uden mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)*, og som har plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletal $\geq 100 \times 10^6$ celler/l.

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

Den vægtbaserede dosis af PREZISTA taget sammen med ritonavir eller cobicistat til pædiatriske patienter fremgår af tabellen nedenfor. Den anbefalede dosis af PREZISTA sammen med lavdosis ritonavir bør ikke overstige den anbefalede dosis til voksne (600/100 mg to gange dagligt eller 800/100 mg en gang dagligt). Dosis af PREZISTA sammen med cobicistat til unge patienter i alderen 12 år og opefter med en vægt på mindst 40 kg er 800/150 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid. Dosis af cobicistat til administration sammen med PREZISTA hos børn under 12 år, er ikke blevet fastlagt.

Anbefalet dosis af PREZISTA og ritonavir^a eller cobicistat^b til behandlingserfarne pædiatriske patienter (3 til 17 år)		
Legemsvægt (kg)	Dosis (en gang dagligt i forbindelse med et måltid)	Dosis (to gange dagligt i forbindelse med et måltid)
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gang dagligt	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir to gange dagligt
≥ 30 kg til < 40 kg	675 mg (6,8 ml) ^c PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gang dagligt	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir to gange dagligt
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gang dagligt eller 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tablet) cobicistat ^b en gang dagligt	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir to gange dagligt

^a ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

^b unge i alderen 12 år og opefter

^c rundet op for at lette dosering af suspension

Bestemmelse af hiv-genotype anbefales hos ART-erfarne pædiatriske patienter. Hvis hiv-genotypebestemmelse ikke er gennemførlig, anbefales dosisregimet med PREZISTA (taget sammen med ritonavir eller cobicistat) en gang dagligt til hiv-proteasehæmmer-naive pædiatriske patienter og regimet med to daglige doseringer af PREZISTA taget sammen med ritonavir til hiv-proteasehæmmer-erfarne patienter.

PREZISTA oral suspension kan anvendes til patienter, der ikke kan synke PREZISTA tabletter. PREZISTA fås som 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg og 800 mg filmovertrukne tabletter.

Rådgivning om glemte doser

Nedenstående vejledning er baseret på halveringstiden for darunavir i tilstedeværelse af cobicistat eller ritonavir og på et anbefalet dosisinterval på ca. 12 timer (for et regime med to daglige doser) eller ca. 24 timer (for et regime med én daglig dosis).

- Ved to daglige doser: Hvis en dosis PREZISTA og/eller ritonavir glemmes i op til 6 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal patienterne informeres om snarest muligt at tage den ordinerede dosis PREZISTA og ritonavir sammen med et måltid. Hvis det opdages senere end 6 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige behandlingsplan.
- Ved en daglig dosis: Hvis en dosis PREZISTA og/eller cobicistat eller ritonavir glemmes i op til 12 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal patienterne informeres om snarest muligt at tage den ordinerede dosis PREZISTA og cobicistat eller ritonavir sammen med et måltid. Hvis det opdages senere end 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige behandlingsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 4 timer efter at have taget medicinen, skal patienten tage en ny dosis af PREZISTA med cobicistat eller ritonavir snarest muligt i forbindelse med et måltid. Hvis patienten kaster op mere end 4 timer efter at have taget medicinen, skal patienten ikke tage en ny dosis af PREZISTA med cobicistat eller ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om denne population, og PREZISTA skal derfor anvendes med forsigtighed til denne aldersgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Darunavir metaboliseres i leveren. Dosisjustering anbefales ikke til patienter med mild (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion. Dog skal PREZISTA anvendes med forsigtighed til disse patienter. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med svært

nedsat leverfunktion. En alvorlig leverfunktionsnedsættelse kan medføre et øget niveau af darunavir og en forværring af stoffets sikkerhedsprofil. PREZISTA må derfor ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af darunavir/ritonavir er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Cobicistat er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialyse, og der kan derfor ikke gives nogen anbefaling vedrørende brug af darunavir/cobicistat til disse patienter.

Cobicistat hæmmer den tubulære sekretion af kreatinin og kan forårsage mindre stigninger i serumkreatinin og mindre fald i kreatinin-clearance. Brug af kreatinin-clearance til vurdering af renal elimineringssevne kan således være misvisende. Administration af cobicistat som farmakokinetisk forstærker af darunavir må derfor ikke indledes hos patienter med kreatinin-clearance under 70 ml/min., hvis samtidigt administrerede stoffer kræver dosisjustering baseret på kreatinin-clearance, f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipovoxil.

For oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Pædiatrisk population

PREZISTA bør ikke anvendes til børn

- under 3 år af sikkerhedsmæssige grunde (se pkt. 4.4 og 5.3) eller
- med en legemsvægt under 15 kg, da doseringen til denne population ikke er påvist hos tilstrækkeligt mange patienter (se pkt. 5.1).

PREZISTA taget med cobicistat bør ikke anvendes til børn i alderen 3 til 11 år, som vejer < 40 kg, da doseringen af cobicistat til disse børn ikke er fastlagt (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet og post partum

Dosisjustering af darunavir/ritonavir er ikke nødvendig under graviditet og *post partum*.

PREZISTA/ritonavir bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

Behandling med 800/150 mg darunavir/cobicistat under graviditet fører til lav eksponering for darunavir (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med PREZISTA/cobicistat bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med PREZISTA/cobicistat, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6). PREZISTA/ritonavir kan overvejes som et alternativ.

Administration

Patienterne bør vejledes i at tage PREZISTA sammen med cobicistat eller lavdosis ritonavir inden for 30 minutter efter indtagelse af et måltid. Måltidets sammensætning påvirker ikke eksponeringen for darunavir (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

PREZISTA oral suspension indtages gennem munden. Ryst flasken kraftigt før hver dosis. Den vedlagte doseringssprøjte til oral indgift bør ikke anvendes til andre lægemidler.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i i pkt. 6.1.

Patienter med svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion.

Samtidig behandling med et eller flere af følgende lægemidler på grund af den forventede reduktion af plasmakonzentration af darunavir, ritonavir og cobicistat og potentialet for tab af terapeutisk effekt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gælder for darunavir boostet med enten ritonavir eller cobicistat:

- Kombinationsproduktet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).
- Stærke CYP3A-induktorer såsom rifampicin og naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*). Samtidig administration forventes at reducere plasmakoncentrationen af darunavir, ritonavir og cobicistat, hvilket kan medføre tab af terapeutisk effekt og mulig resistensudvikling (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gælder for darunavir boostet med cobicistat, men ikke hvis darunavir er boostet med ritonavir:

- Darunavir boostet med cobicistat er mere følsomt for CYP3A-induktion end darunavir boostet med ritonavir. Samtidig anvendelse med stærke CYP3A-induktorer er kontraindiceret, eftersom disse kan reducere eksponeringen for cobicistat og darunavir med efterfølgende tab af terapeutisk effekt. Stærke CYP3A-induktorer omfatter f.eks. carbamazepin, phenobarbital og phenytoin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Darunavir boostet med enten ritonavir eller cobicistat hæmmer elimination af aktive stoffer, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, hvilket medfører forhøjet eksponering for det samtidigt administrerede lægemiddel. Derfor er samtidig behandling med lægemidler, der ved forhøjet plasmakoncentration sættes i forbindelse med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, kontraindiceret (gælder for darunavir boostet med enten ritonavir eller cobicistat). Disse aktive stoffer omfatter f.eks.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- colchicin ved anvendelse til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.5)
- sekalealkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimizid, quetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- triazolam, midazolam administreret oralt (om forsigtighed ved parenteral administration af midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil - ved behandling af pulmonal arteriel hypertension, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- dabigatran, ticagrelor (se pkt. 4.5)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Regelmæssig kontrol af virologisk respons anbefales. Ved manglende eller tab af virologisk respons bør patienten testes for resistens.

PREZISTA skal altid gives oralt sammen med cobicistat eller lavdosis ritonavir som farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.2). Produktresuméet for cobicistat eller ritonavir, som det måtte være relevant, skal derfor læses, inden behandling med PREZISTA påbegyndes.

Forhøjelse af dosis af ritonavir i forhold til den anbefalede dosis i pkt. 4.2 påvirkede ikke koncentrationen af darunavir i signifikant grad. Det frarådes at ændre dosis af cobicistat eller ritonavir.

Darunavir bindes hovedsageligt til surt α_1 -glykoprotein. Denne proteinbinding er koncentrationsafhængig, hvilket indikerer, at bindingskapaciteten mættes. Derfor kan fortrængning af lægemidler, der i udstrakt grad bindes til surt α_1 -glykoprotein, ikke udelukkes (se pkt. 4.5).

ART-erfarne patienter – Dosering en gang dagligt

PREZISTA anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis ritonavir en gang dagligt til ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA $\geq 100\ 000$ kopier/ml eller CD4+-celletal $< 100 \times 10^6$ celler/l (se pkt. 4.2). Kombinationer med andre optimerede baggrundsregimer (OBR'er) end ≥ 2 NRTI'er er ikke undersøgt hos denne population. Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1-subtyper end subtype B (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

PREZISTA anbefales ikke til brug til pædiatriske patienter under 3 år eller med en legemsvægt under 15 kg (se pkt. 4.2 og 5.3).

Graviditet

PREZISTA/ritonavir bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af gravide kvinder, som kræver samtidig medicinsk behandling, der kan medføre en yderligere nedsat eksponering for darunavir (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det er påvist, at behandling med 800/150 mg darunavir/cobicistat en gang dagligt i det andet og tredje trimester fører til lav eksponering for darunavir med en reduktion i værdierne for C_{\min} på ca. 90 % (se pkt. 5.2). Værdierne for cobicistat falder og giver muligvis ikke tilstrækkelig boostning. Den betydelige reduktion i eksponeringen for darunavir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Behandling med PREZISTA/cobicistat bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med PREZISTA/cobicistat, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6). Som alternativ kan det overvejes at administrere PREZISTA sammen med en lav dosis af ritonavir.

Ældre

Da der kun foreligger begrænsede oplysninger om brug af PREZISTA til patienter over 65 år, skal der udvises forsigtighed ved administration af PREZISTA til ældre patienter, for hvilke der skal tages højde for den højere forekomst af nedsat leverfunktion, samtidige sygdomme og andre behandlinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlige hudreaktioner

I løbet af det kliniske udviklingsprogram for darunavir/ritonavir (N=3 063) rapporteredes alvorlige hudreaktioner, som kunne være ledsaget af feber og/eller forhøjede aminotransferaser, hos 0,4 % af patienterne. DRESS (hududslæt med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapporteret i sjældne tilfælde ($< 0,1$ %), og efter markedsføringen er toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose blevet rapporteret. Ved symptomer på alvorlige hudreaktioner skal PREZISTA straks seponeres. Disse reaktioner kan omfatte, men er ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af feber, almen utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blæredannelse, mundsår, konjunktivitis, hepatitis og/eller eosinofili.

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfarne patienter, der blev behandlet med PREZISTA/ritonavir + raltegravir, end hos patienter, der fik PREZISTA/ritonavir uden raltegravir eller raltegravir uden PREZISTA (se pkt. 4.8).

Darunavir indeholder en sulfonamid-del. PREZISTA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt sulfonamidallergi.

Hepatotoksicitet

Lægemiddelinduceret hepatitis (f.eks. akut hepatitis, cytolytisk hepatitis) er blevet rapporteret efter anvendelse af PREZISTA. Under det kliniske udviklingsprogram med darunavir/ritonavir (N=3 063)

rapporteredes hepatitis hos 0,5 % af patienterne, der fik antiretroviral kombinationsbehandling med PREZISTA/ritonavir. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis B eller C, har en øget risiko for at få leverfunktionsanomalier, hvilket kan omfatte alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der til den relevante produktinformation for disse lægemidler.

Relevante laboratorieundersøgelser bør udføres før indledning af behandling med PREZISTA anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis ritonavir, og patienterne bør monitoreres under behandlingen. Monitorering for forhøjet ASAT/ALAT bør overvejes hos patienter med underliggende kronisk hepatitis eller cirrose eller hos patienter, som havde forhøjede aminotransferaser før behandlingen – specielt i de første mange måneders behandling med PREZISTA anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis ritonavir.

Ved nye tilfælde eller forværring af leverdysfunktion (med klinisk signifikant forhøjelse af leverenzymet og/eller symptomer såsom træthed, anoreksi, kvalme, gulsot, mørkfarvning af urin, ømhed over leveren, hepatomegali) hos patienter, der anvender PREZISTA anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis ritonavir, bør det overvejes omgående at seponere behandlingen eller indstille den midlertidigt.

Patienter med co-eksisterende tilstande

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af PREZISTA er ikke blevet fastslået hos patienter med alvorlige, underliggende leversygdomme, og PREZISTA er derfor kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. På grund af en stigning i plasmakoncentrationen af ubundet darunavir bør PREZISTA anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der gælder ingen særlige sikkerhedsregler eller dosisjusteringer for darunavir/ritonavir for patienter med nedsat nyrefunktion. Da darunavir og ritonavir i høj grad binder sig til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at disse lægemidler vil blive fjernet i signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Derfor er der ingen særlige sikkerhedsregler eller dosisjusteringer for disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Cobicistat er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialyse, og der kan derfor ikke gives nogen anbefaling vedrørende brugen af darunavir/cobicistat til disse patienter (se pkt. 4.2).

Cobicistat reducerer den estimerede kreatinin-clearance på grund af hæmning af den tubulære kreatinin-sekretion. Der skal tages højde for dette, hvis darunavir med cobicistat administreres til patienter, hvor den estimerede kreatinin-clearance benyttes til dosisjustering af samtidigt administrerede lægemidler (se pkt. 4.2 og produktresuméet for cobicistat).

Der foreligger i øjeblikket utilstrækkelige data til at afgøre, om samtidig administration af tenofovirdisoproxil og cobicistat er forbundet med en større risiko for nyre-relaterede bivirkninger sammenlignet med regimer, som inkluderer tenofovirdisoproxil uden cobicistat.

Patienter med hæmofili

Der har været rapporter om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med type A- og B-hæmofili, der behandles med PI (proteasehæmmere). Hos nogle patienter blev der givet supplerende faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsatte behandlingen med PI eller blev genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng har været foreslået, selvom virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Patienter med hæmofili skal derfor oplyses om muligheden for øget blødningstendens.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation

mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidbehandling, alkoholforbrug, alvorlig immunsuppression, højt BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterne skal rådes til at søge lægelig rådgivning, hvis de oplever ømhed og smerter i led, stivhed i led eller bevægelsesbesvær.

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS)

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller resterende opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første uger eller måneder efter påbegyndelse af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kendt som *Pneumocystis carinii*). Et hvilket som helst inflammatorisk symptom skal vurderes, og behandling påbegyndes ved behov. Derudover er der observeret reaktivering af herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med PREZISTA med lavdosis ritonavir.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Den rapporterede tid til udbrud er mere variabel, og disse hændelser kan forekomme mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.8).

Interaktioner med lægemidler

Der er gennemført adskillige interaktionsstudier med doser af darunavir, der er lavere end den anbefalede dosis. Virkningen på co-administrerede lægemidler er derfor muligvis undervurderet, og klinisk sikkerhedsmonitorering kan være indiceret. For fuldstændig information om interaktioner med anden medicin, se pkt. 4.5.

Farmakokinetisk forstærker og samtidige lægemidler

Darunavir har forskellige interaktionsprofiler afhængigt af, om stoffet boostes med ritonavir eller cobicistat:

- Darunavir boostet med cobicistat er mere følsomt for CYP3A-induktion: samtidig brug af darunavir/cobicistat og stærke CYP3A-induktorer er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3), og samtidig brug med svage til moderate CYP3A-induktorer kan ikke anbefales (se pkt. 4.5). Samtidig brug af darunavir/ritonavir og darunavir/cobicistat med stærke CYP3A-induktorer såsom lopinavir/ritonavir, rifampicin og naturlægemidler, som indeholder perikon, *Hypericum perforatum*, er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Til forskel fra ritonavir har cobicistat ingen inducerende effekt på enzymer eller transportproteiner (se pkt. 4.5). Hvis den farmakokinetiske forstærker ændres fra ritonavir til cobicistat, skal der udvises forsigtighed i de første to uger af behandlingen med darunavir/cobicistat, især hvis doser af samtidigt administrerede lægemidler er blevet titreret eller justeret under brugen af ritonavir som farmakoforstærker. Dosisreduktion af det samtidigt administrerede lægemiddel kan være påkrævet i disse tilfælde.

Efavirenz i kombination med boostet PREZISTA kan medføre suboptimal darunavir C_{min} . Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med PREZISTA, bør der anvendes et regime med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt. Se produktresuméet for PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter (se pkt. 4.5).

Der er indberettet livstruende og letale lægemiddelinteraktioner hos patienter, der blev behandlet med colchicin og stærke CYP3A- og P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere (se pkt. 4.3 og 4.5).

PREZISTA oral suspension indeholder natriummethylparahydroxybenzoat (E219), som kan give allergiske reaktioner (kan være forsinkede).

PREZISTA oral suspension indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsprofilen for darunavir kan være forskellig afhængigt af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Anbefalingerne for samtidig brug af darunavir og andre lægemidler kan derfor variere afhængigt af, om darunavir boostes med ritonavir eller cobicistat (se pkt. 4.3 og 4.4), og der skal ligeledes udvises forsigtighed i den første tid af behandlingen, hvis den farmakokinetiske forstærker ændres fra ritonavir til cobicistat (se pkt. 4.4).

Lægemidler, som påvirker darunavireksponering (ritonavir som farmakokinetisk forstærker)

Darunavir og ritonavir metaboliseres via CYP3A. Lægemidler, som inducerer CYP3A-aktivitet, må forventes at øge darunavir- og ritonavir-clearance, hvilket vil forårsage reducerede plasmakoncentrationer af disse stoffer og dermed af darunavir, med efterfølgende tab af terapeutisk effekt og mulig resistensudvikling (se pkt. 4.3 og 4.4). CYP3A-induktorer, som er kontraindiceret, omfatter f.eks. rifampicin, perikon og lopinavir.

Co-administration af darunavir og ritonavir med andre lægemidler, som hæmmer CYP3A, kan nedsætte darunavir- og ritonavir-clearance, hvilket kan medføre øgede plasmakoncentrationer af darunavir og ritonavir. Co-administration med stærke CYP3A4-hæmmere kan ikke anbefales, og forsigtighed er påkrævet. Disse interaktioner er beskrevet i nedenstående interaktionstabel (f.eks. indinavir, azolantimykotika som clotrimazol).

Lægemidler, som påvirker darunavireksponering (cobicistat som farmakokinetisk forstærker)

Darunavir og cobicistat metaboliseres via CYP3A, og co-administration med CYP3A-induktorer kan derfor medføre subterapeutisk plasmæksponering for darunavir. Darunavir boostet med cobicistat er mere følsomt for CYP3A-induktion end darunavir boostet med ritonavir. Co-administration af darunavir/cobicistat med lægemidler, som er stærke induktorer af CYP3A (f.eks. perikon, rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Co-administration af darunavir/cobicistat med svage til moderate CYP3A-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, nevirapin, fluticason og bosentan) frarådes (se interaktionstabel nedenfor).

Ved administration sammen med stærke CYP3A4-hæmmere gælder de samme anbefalinger uafhængigt af, om darunavir er boostet med ritonavir eller med cobicistat (se afsnittet ovenfor).

Lægemidler, som kan blive påvirket af darunavir boostet med ritonavir

Darunavir og ritonavir er hæmmere af CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Co-administration af darunavir/ritonavir med lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A og/eller CYP2D6 eller transporteres af P-gp, kan forårsage øget systemisk eksponering for sådanne lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge både den terapeutiske virkning og bivirkninger.

Co-administration af boostet darunavir med lægemidler, der har aktive metabolitter dannet af CYP3A, kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af disse aktive metabolitter, hvilket potentielt kan føre til tab af deres terapeutiske virkning (se interaktionstabellen nedenfor).

Darunavir co-administreret med lavdosis ritonavir må ikke kombineres med lægemidler, der er meget afhængige af CYP3A i forbindelse med clearance, og for hvilke øget systemisk eksponering er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser (snævert terapeutisk indeks) (se pkt. 4.3).

Den samlede farmakokinetiske, forstærkende effekt af ritonavir medførte en ca. 14-fold stigning i den systemiske eksponering for darunavir ved administration af en oral enkeltdosis darunavir på 600 mg i kombination med ritonavir 100 mg to gange dagligt. Derfor må darunavir kun anvendes i kombination med en farmakokinetisk forstærker (se pkt. 4.4 og 5.2).

Et klinisk studie, hvor der anvendtes flere forskellige lægemidler, der metaboliseres af cytochrom CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, viste en stigning i CYP2C9- og CYP2C19-aktiviteten og en hæmning af CYP2D6-aktiviteten ved tilstedeværelse af darunavir/ritonavir. Dette kan skyldes tilstedeværelsen af lavdosis ritonavir. Co-administration af darunavir og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2D6 (såsom flecainid, propafenon, metoprolol), kan resultere i en øget plasmakoncentration af disse lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Co-administration af darunavir og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin) og CYP2C19 (såsom methadon) kan resultere i nedsat systemisk eksponering af disse lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Selvom effekten på CYP2C8 kun er blevet undersøgt *in vitro*, kan co-administration af darunavir og ritonavir og lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C8 (såsom paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid), resultere i nedsat systemisk eksponering af disse lægemidler, hvilken kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Ritonavir hæmmer transportørerne P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3, og co-administration med substrater for disse transportører kan medføre øgede plasmakoncentrationer af disse stoffer (f.eks. dabigatranetexilat, digoxin, statiner og bosentan, se interaktionstabellen nedenfor).

Lægemidler, som kan blive påvirket af darunavir boostet med cobicistat

Anbefalingerne for darunavir boostet med ritonavir er også gældende for darunavir boostet med cobicistat, hvad angår substrater for CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3 (se kontraindikationer og anbefalinger i ovenstående afsnit). Cobicistat 150 mg givet sammen med darunavir 800 mg en gang dagligt forstærker darunavirs farmakokinetiske parametre på en måde, som er sammenlignelig med ritonavir (se pkt. 5.2).

Til forskel fra ritonavir inducerer cobicistat ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. For yderligere oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Interaktionstabel

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Adskillige af interaktionsstudierne (markeret med # i tabellen nedenfor) er gennemført med doser af darunavir, der er lavere end den anbefalede dosis, eller med et andet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering). Effekten på co-administrerede lægemidler er derfor muligvis undervurderet, og klinisk sikkerhedsmonitorering kan være indiceret.

Interaktionsprofilen for darunavir afhænger af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Der kan derfor være forskellige anbefalinger for darunavir og samtidige lægemidler afhængigt af, om darunavir er boostet med ritonavir eller cobicistat. Der gælder de samme anbefalinger, medmindre andet specifikt er angivet. For yderligere oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Interaktioner mellem darunavir/ritonavir og antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler er opført i tabellen nedenfor. Retningen af pilen ud for hver farmakokinetisk parameter er baseret på 90 % konfidensintervallet for den geometriske middelværdi værende inden for (\leftrightarrow), under (\downarrow) eller over (\uparrow) 80-125 % intervallet (ikke fastsat (not determined) som "ND").

I nedenstående tabel er den specifikke farmakokinetiske forstærker angivet, når anbefalingerne er forskellige. Når anbefalingen er den samme for PREZISTA, uanset om det co-administreres med en lav dosis ritonavir eller cobicistat, anvendes termen "boostet PREZISTA".

Listen nedenfor med eksempler på lægemiddelinteraktioner er ikke fyldestgørende. Derfor skal mærkningen af hvert lægemiddel, som administreres sammen med PREZISTA, gennemgås for

information relateret til metabolismevejen, interaktions mekanismerne, potentielle risici og konkrete forholdsregler, som skal tages i forbindelse med co-administration.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Eksempler på lægemidler efter terapeutisk område	Interaktioner Geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende co-administration
ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV		
Integrasehæmmere		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C _{24h} ↓ 38 % dolutegravir C _{max} ↓ 11 % darunavir ↔* * Ved brug af historiske farmakokinetiske data på tværs af studier.	Boostet PREZISTA og dolutegravir kan bruges uden dosisjustering.
Raltegravir	Nogle kliniske studier tyder på, at raltegravir kan forårsage et beskedent fald i darunavirs plasmakoncentration.	Aktuelt synes raltegravirs påvirkning af darunavirs plasmakoncentration ikke at være klinisk relevant. Boostet PREZISTA og raltegravir kan administreres uden dosisjusteringer.
Nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NRTI'er)		
Didanosin 400 mg x 1	didanosin AUC ↓ 9 % didanosin C _{min} ND didanosin C _{max} ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Boostet PREZISTA og didanosin kan administreres uden dosisjusteringer. Didanosin skal administreres på tom mave, således at det bliver administreret 1 time før eller 2 timer efter boostet PREZISTA, taget sammen med føde.
Tenofoviridisoproxil 245 mg x 1 [‡]	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C _{min} ↑ 37 % tenofovir C _{max} ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C _{min} ↑ 24 % #darunavir C _{max} ↑ 16 % (↑ tenofovir fra effekten på MDR-1 transport i de renale tubuli)	Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, når boostet PREZISTA gives i kombination med tenofoviridisoproxil, især hos patienter med underliggende systemisk eller renal sygdom eller hos patienter, der tager nefrotoksiske midler. PREZISTA co-administreret med cobicistat reducerer kreatinin-clearance. Se pkt. 4.4, hvis kreatinin-clearance benyttes ved dosisjustering af tenofoviridisoproxil.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Den anbefalede dosis emtricitabin/tenofovir alafenamid er 200/10 mg x 1, når det anvendes med boostet PREZISTA.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøgt. På baggrund af de forskellige eliminationsveje for de andre NRTI, zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, der primært udskilles via nyrerne, og abacavir, som ikke metaboliseres via CYP450, forventes der ikke nogle lægemiddelinteraktioner for disse lægemidler og boostet PREZISTA.	Boostet PREZISTA kan anvendes med disse NRTI'er uden dosisjusteringer. PREZISTA co-administreret med cobicistat reducerer kreatinin-clearance. Se pkt. 4.4, hvis kreatinin-clearance benyttes ved dosisjustering af emtricitabin eller lamivudin.

Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'er)		
Efavirenz 600 mg x 1	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C _{min} ↑ 17 % efavirenz C _{max} ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↓ 31 % #darunavir C _{max} ↓ 15 % (↑ efavirenz fra CYP3A-hæmning) (↓ darunavir fra CYP3A-induktion)	Klinisk monitorering for centralnervesystemstoksicitet i forbindelse med øget eksponering for efavirenz kan være indiceret, når PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir gives i kombination med efavirenz. Efavirenz i kombination med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg x 1 kan medføre suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med PREZISTA/ritonavir, bør der anvendes et regime med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg x 2 (se pkt. 4.4). Co-administration med PREZISTA co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg x 2	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C _{min} ↓ 49 % etravirin C _{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og etravirin 200 mg x 2 uden dosisjusteringer. Co-administration med PREZISTA co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Nevirapin 200 mg x 2	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C _{min} ↑ 47 % nevirapin C _{max} ↑ 18 % #darunavir: koncentrationerne var i overensstemmelse med historiske data. (↑ nevirapin fra CYP3A-hæmning)	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og nevirapin uden dosisjusteringer. Co-administration med PREZISTA co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Rilpivirin 150 mg x 1	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔	Boostet PREZISTA og rilpivirin kan administreres uden dosisjusteringer.
HIV-proteasehæmmere (PI) – uden yderligere co-administration af lavdosis ritonavir[†]		
Atazanavir 300 mg x 1	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52 % atazanavir C _{max} ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: sammenligning af atazanavir/ritonavir 300/100 mg x 1 vs atazanavir 300 mg x 1 i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 i kombination med atazanavir 300 mg x 1.	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og atazanavir uden dosisjusteringer. PREZISTA co-administreret med cobicistat bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt middel, som kræver farmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5).

Indinavir 800 mg x 2	<p>indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C_{min} ↑ 125 % indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C_{min} ↑ 44 % #darunavir C_{max} ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: sammenligning af indinavir/ritonavir 800/100 mg x 2 vs indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg x 2.</p>	<p>Ved kombination af indinavir og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir kan dosisjustering af indinavir fra 800 mg x 2 til 600 mg x 2 være nødvendig pga. intolerans.</p> <p>PREZISTA co-administreret med cobicistat bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt middel, som kræver farmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5).</p>
Saquinavir 1 000 mg x 2	<p>#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C_{min} ↓ 42 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % #saquinavir AUC ↓ 6 % #saquinavir C_{min} ↓ 18 % #saquinavir C_{max} ↓ 6 %</p> <p>Saquinavir: sammenligning af saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg x 2 vs saquinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med saquinavir 1 000 mg x 2.</p>	<p>Det anbefales ikke at kombinere saquinavir med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir.</p> <p>PREZISTA co-administreret med cobicistat bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt middel, som kræver farmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5).</p>
HIV-proteasehæmmere (PI) - med co-administration af lavdosis ritonavir[†]		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x 2</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg x 2</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C_{min} ↑ 23 % lopinavir C_{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 %[‡] darunavir C_{min} ↓ 51 %[‡] darunavir C_{max} ↓ 21 %[‡] lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13 % lopinavir C_{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C_{min} ↓ 55 % darunavir C_{max} ↓ 21 %</p> <p>[‡] baseret på ikke-dosisnormaliserede værdier</p>	<p>På grund af et fald i eksponering (AUC) af darunavir med 40 % er de rette doser af kombinationen ikke blevet fastlagt. Derfor er samtidig brug af kombinationsproduktet lopinavir/ritonavir og boostet PREZISTA kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>
CCR5-HÆMMER		
Maraviroc 150 mg x 2	<p>maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129 % darunavir, ritonavir-koncentrationer er i overensstemmelse med de historiske data.</p>	<p>Maraviroc-dosis skal være 150 mg x 2, når det administreres sammen med boostet PREZISTA.</p>
Alfa₁-RECEPTOR-ANTAGONISTER		
Alfuzosin	<p>Baseret på teoretiske overvejelser forventes PREZISTA at øge plasmakoncentrationen af alfuzosin (CYP3A-hæmning)</p>	<p>Samtidig administration af boostet PREZISTA og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>

ANÆSTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøgt. Alfentanil metaboliseres via CYP3A og kan dermed hæmmes af boostet PREZISTA.	Samtidig brug med boostet PREZISTA kan nødvendiggøre nedsættelse af alfentanildosis og kræver monitorering for risici i forbindelse med forlænget eller forsinket respirationsdepression.
MIDLER MOD ANGINA PECTORIS/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisk) Mexiletin Propafenon	Ikke undersøgt. Boostet PREZISTA forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antiarytmika (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed, og om muligt anbefales monitorering af terapeutisk koncentration for disse antiarytmika ved co-administration med boostet PREZISTA.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Co-administration af boostet PREZISTA og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Digoxin 0,4 mg enkelt dosis	digoxin AUC ↑ 61 % digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 29 % (↑ digoxin fra en sandsynlig hæmning af P-gp (P-glykoprotein))	Da digoxin har et snævert terapeutisk indeks, anbefales det at starte med at udskrive den lavest mulige dosis digoxin, hvis der skal gives digoxin til patienter i behandling med boostet PREZISTA. Dosis af digoxin skal titreres forsigtigt for at opnå den ønskede kliniske effekt samtidig med, at patientens generelle kliniske tilstand vurderes.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg x 2	clarithromycin AUC ↑ 57 % clarithromycin C _{min} ↑ 174 % clarithromycin C _{max} ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↑ 1 % #darunavir C _{max} ↓ 17 % 14-OH-clarithromycin-koncentrationerne var ikke målbare ved kombination med PREZISTA/ritonavir. (↑ clarithromycin fra CYP3A-hæmning og mulig Pgp-hæmning (P-glykoprotein))	Der skal udvises forsigtighed, når clarithromycin kombineres med boostet PREZISTA. For patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for clarithromycin for oplysninger om dosis.
ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet PREZISTA med disse antikoagulantia kan øge koncentrationerne af antikoagulantset, hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Brug af boostet PREZISTA sammen med disse antikoagulantia frarådes.

Dabigatran Ticagrelor	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet PREZISTA kan medføre en markant stigning i eksponeringen for dabigatran eller ticagrelor.	Samtidig administration af boostet PREZISTA og dabigatran eller ticagrelor er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Clopidogrel	Ikke undersøgt. Co-administration af clopidogrel med boostet PREZISTA forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af clopidogrels aktive metabolit, hvilket kan reducere clopidogrels trombocythæmmende aktivitet.	Co-administration af clopidogrel med boostet PREZISTA frarådes. Det anbefales at bruge andre trombocythæmmende midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller -induktion (f.eks. prasugrel).
Warfarin	Ikke undersøgt. Warfarinkoncentrationer kan blive påvirket ved samtidig administration af boostet PREZISTA.	Det anbefales at monitorere INR (International normaliseret ratio), når warfarin kombineres med boostet PREZISTA.
ANTIEPILEPTIKA		
Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Phenobarbital og Phenytoin forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og dets farmakoforstærker. (induktion af CYP450-enzymet)	PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir bør ikke anvendes i kombination med disse lægemidler. Brug af disse lægemidler sammen med PREZISTA/cobicistat er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Carbamazepin 200 mg x 2	carbamazepin AUC ↑ 45 % carbamazepin C _{min} ↑ 54 % carbamazepin C _{max} ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15 % darunavir C _{max} ↔	Der er ikke anbefalet dosisjustering af PREZISTA/ritonavir. Hvis der er behov for at kombinere PREZISTA/ritonavir med carbamazepin, skal patienterne monitoreres for potentielle carbamazepinrelaterede bivirkninger. Carbamazepin koncentrationer skal monitoreres og der dosistitreres til et passende respons. På baggrund af observationer kan der være behov for, at carbamazepindoseringen skal reduceres med 25-50 % ved samtidig behandling med PREZISTA/ritonavir. Brug af carbamazepin sammen med PREZISTA co-administreret med cobicistat er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Clonazepam	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet PREZISTA med clonazepam kan øge koncentrationen af clonazepam. (CYP3A-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales, når boostet PREZISTA administreres sammen med clonazepam.

ANTIDEPRESSIVA		
<p>Paroxetin 20 mg en gang dagligt</p> <p>Sertralin 50 mg en gang dagligt</p> <p>Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon</p>	<p>paroxetin AUC ↓ 39 % paroxetin C_{min} ↓ 37 % paroxetin C_{max} ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p> <p>sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C_{min} ↓ 49 % sertralin C_{max} ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6 % #darunavir C_{max} ↔</p> <p>I kontrast til disse data med PREZISTA/ritonavir kan PREZISTA/cobicistat øge plasmakoncentrationen af disse antidepressiva (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)</p> <p>Samtidig brug af boostet PREZISTA og disse antidepressiva kan øge koncentrationen af antidepressivummet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)</p>	<p>Hvis antidepressiva co-administreres med boostet PREZISTA, anbefales dosistitrering af det antidepressive lægemiddel ud fra en klinisk vurdering af antidepressivt respons. Ydermere skal patienter, der får en stabil dosis af disse antidepressiva, og som starter behandling med boostet PREZISTA, monitoreres for antidepressivt respons.</p> <p>Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet PREZISTA og disse antidepressiva, og det kan være nødvendigt at justere dosis af antidepressivummet.</p>
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Ikke undersøgt. Baseret på teoretiske overvejelser forventes PREZISTA co-administreret med cobicistat at øge plasmakoncentrationen af metformin. (MATE1-hæmning)	Omhyggelig monitorering af patienten og justering af metformindosis anbefales til patienter, som tager PREZISTA co-administreret med cobicistat. (Gælder ikke for PREZISTA co-administreret med ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøgt.	Co-administration af domperidon og boostet PREZISTA er kontraindiceret.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol	Ikke undersøgt. Ritonavir kan nedsætte plasmakoncentrationen af voriconazol. (induktion af CYP450-enzymet)	Voriconazol bør ikke kombineres med boostet PREZISTA, medmindre en risk/benefit-vurdering retfærdiggør brug af voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Ikke undersøgt. Boostet PREZISTA kan øge plasmakoncentrationen af antimykotika, og posaconazol, isavuconazol, itraconazol og fluconazol kan øge koncentrationen af darunavir. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed, og klinisk monitorering anbefales. Ved behov for co-administration bør den daglige dosis af itraconazol ikke overskride 200 mg.
Clotrimazol	Ikke undersøgt. Samtidig systemisk brug af clotrimazol og boostet PREZISTA kan øge plasmakoncentrationen af darunavir og/eller clotrimazol. darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (baseret på en populationsfarmakokinetisk model)	

MIDLER MOD ARTHRITIS URICA		
Colchicin	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af colchicin og boostet PREZISTA kan øge eksponeringen for colchicin. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Dosisreduktion eller seponering af colchicin anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med boostet PREZISTA er nødvendig. Colchicin sammen med boostet PREZISTA er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).
MALARIAMIDLER		
Artemether/ lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer	artemether AUC ↓ 16 % artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C _{min} ↑ 126 % lumefantrin C _{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13 % darunavir C _{max} ↔	Kombinationen af boostet PREZISTA og artemether/lumefantrin kan anvendes uden dosisjusteringer. Der skal dog udvises forsigtighed på grund af den øgede eksponering for lumefantrin.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøgt. Rifapentin og rifampicin er stærke CYP3A-induktorer, som er vist at forårsage et væsentligt fald i koncentrationen af andre proteasehæmmere. Dette kan resultere i virologisk svigt og resistensudvikling (CYP450-enzyminduktion). Ved forsøg på at løse problemet med den nedsatte eksponering, ved at øge dosis af andre proteasehæmmere med lavdosis ritonavir, blev der set en høj frekvens af leverreaktioner med rifampicin.	Kombinationen af rifapentin og boostet PREZISTA frarådes. Kombinationen af rifampicin og boostet PREZISTA er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg hver anden dag	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin C _{min} ** ↑ ND rifabutin C _{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C _{min} ↑ 68 % darunavir C _{max} ↑ 39 % ** totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25-O-desacetylmetabolit) Interaktionsstudiet viste en sammenlignelig daglig systemisk eksponering af rifabutin imellem behandling med 300 mg x 1 og 150 mg hver anden dag i kombination med PREZISTA/ritonavir (600/100 mg x 2). Studiet viste samtidig en ca. 10 gange forøgelse af den daglige eksponering af den aktive metabolit 25-O-desacetylrifabutin. Desuden blev AUC for totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25-O-desacetylmetabolit) forøget 1,6 gange, mens C _{max} forblev sammenlignelig. Der mangler data på sammenligning med en referencedosis på 150 mg x 1. (Rifabutin er en induktor af og substrat for CYP3A.) Der er observeret øget systemisk	For patienter, der får kombinationsbehandling med PREZISTA co-administreret med ritonavir, er det nødvendigt at reducere dosis af rifabutin med 75 % af den sædvanlige dosis på 300 mg/dag (f.eks. rifabutin 150 mg hver anden dag) samt en skærpelse i overvågningen af rifabutin-relaterede bivirkninger. I tilfælde af sikkerhedsmæssige risici skal det overvejes at forlænge doseringsintervallet yderligere og/eller monitorere rifabutin-niveauerne. Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter. På baggrund af sikkerhedsprofilen for PREZISTA/ritonavir giver denne øgede eksponering af darunavir ved samtidig administration af rifabutin ikke anledning til en justering af dosis for PREZISTA/ritonavir.

	eksponering af darunavir ved samtidig brug af rifabutin (150 mg hver anden dag) og PREZISTA administreret sammen med 100 mg ritonavir.	På baggrund af en farmakokinetisk model er det også relevant at reducere dosis med 75 % hos patienter, der får rifabutin i andre doser end 300 mg/dag. Co-administration af PREZISTA co-administreret med cobicistat og rifabutin frarådes.
ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin Everolimus Irinotecan	Ikke undersøgt. Boostet PREZISTA forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antineoplastika. (CYP3A-hæmning)	Koncentrationen af disse lægemidler kan øges ved co-administration med boostet PREZISTA, hvilket kan øge risikoen for de bivirkninger, der normalt ses med disse midler. Der skal udvises forsigtighed ved kombination af et af disse antineoplastiske midler og boostet PREZISTA. Samtidig brug af everolimus eller irinotecan og boostet PREZISTA frarådes.
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin	Ikke undersøgt. Boostet PREZISTA forventes at øge plasmakoncentrationen af dette antipsykotikum. (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af boostet PREZISTA og quetiapin er kontraindiceret, da quetiapin-relateret toksicitet derved kan øges. En øget koncentration af quetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ikke undersøgt. Boostet PREZISTA forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antipsykotika. (CYP3A- og/eller CYP2D6- og/eller P-gp-hæmning)	Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af disse lægemidler ved co-administration med boostet PREZISTA. Samtidig administration af boostet PREZISTA og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
BETABLOKKERE		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøgt. Boostet PREZISTA forventes at øge plasmakoncentrationen af disse betablokkere. (CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet PREZISTA med betablokkere. En lavere dosis af betablokkeren bør overvejes.
CALCIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøgt. Boostet PREZISTA kan forventes at øge plasmakoncentrationen af calciumantagonisterne. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering af terapeutiske og uønskede virkninger anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med boostet PREZISTA.

KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	<p>Fluticason: I et klinisk studie hvor ritonavir 100 mg kapsler to gange dagligt blev administreret samtidig med 50 µg intranasalt fluticasonpropionat (4 gange dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner, steg plasmaniveauerne af fluticasonpropionat signifikant, hvorimod de naturlige kortisolniveauer faldt med ca. 86 % (90 % konfidensinterval 82-89 %). Der kan forventes en større effekt, når fluticason inhaleres. Der er blevet rapporteret systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression, hos patienter, der får ritonavir samt inhaleret eller intranasalt administreret fluticason. Virkningerne af høj systemisk eksponering for fluticason på plasmaniveauerne af ritonavir kendes endnu ikke.</p> <p>Andre kortikosteroider: Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af disse lægemidler kan øges ved administration sammen med boostet PREZISTA, hvilket kan medføre nedsat serumcortisol.</p>	<p>Samtidig brug af boostet PREZISTA og kortikosteroider (alle administrationsveje), der metaboliseres via CYP3A kan øge risikoen for systemiske kortikosteroid-bivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyresuppression.</p> <p>Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.</p> <p>Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. beclomethason, bør overvejes, navnlig ved langvarig behandling.</p>
Dexamethason (systemisk)	Ikke undersøgt. Dexamethason kan nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexamethason skal bruges med forsigtighed ved kombination med boostet PREZISTA.
ENDOTELINRECEPTOR-ANTAGONISTER		
Bosentan	<p>Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af bosentan og boostet PREZISTA kan øge plasmakoncentrationen af bosentan.</p> <p>Bosentan forventes at reducere plasmakoncentrationen af darunavir og/eller dets farmakoforstærker. (CYP3A-induktion)</p>	<p>Ved samtidig administration sammen med PREZISTA og lavdosis ritonavir skal patienten monitoreres for tolerabilitet af bosentan.</p> <p>Co-administration af PREZISTA co-administreret med cobicistat og bosentan frarådes.</p>
DIREKTE VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER MOD HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A-proteasehæmmere		
Elbasvir/grazoprevir	Boostet PREZISTA kan øge eksponeringen for grazoprevir (CYP3A- og OATP1B-hæmning)	Samtidig brug af boostet PREZISTA og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet PREZISTA øge eksponeringen for glecaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hæmning)	Det frarådes at co-administrere boostet PREZISTA og glecaprevir/pibrentasvir.

NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøgt. Perikon forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir eller dets farmakoforstærkere. (CYP450-induktion)	Boostet PREZISTA må ikke anvendes samtidig med produkter, der indeholder perikon (<i>Hypericum perforatum</i>) (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede tager perikon, bør behandlingen med perikon seponeres, og om muligt måles det virale niveau. Eksponering over for darunavir (og ritonavir) kan øges, når perikon seponeres. Denne inducerende effekt kan vare mindst 2 uger efter seponering af perikon.
HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af lovastatin og simvastatin forventes at stige markant, når de gives sammen med boostet PREZISTA (CYP3A-hæmning)	Øgede plasmakoncentrationer af lovastatin eller simvastatin kan forårsage myopati, herunder rabdomyolyse. Samtidig brug af lovastatin eller simvastatin og boostet PREZISTA er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Atorvastatin 10 mg x 1	atorvastatin AUC ↑ 3-4 gange atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 gange atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 gange #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290 % ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319 % ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω med darunavir/cobicistat 800/150 mg	Hvis der er behov for administration af atorvastatin og boostet PREZISTA, anbefales det at starte med en atorvastatindosis på 10 mg x 1. Derefter kan dosis af atorvastatin øges gradvist på grundlag af det kliniske respons.
Pravastatin 40 mg som enkeldosis	pravastatin AUC ↑ 81 % [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63 % [¶] en op til femdobling blev set hos en begrænset undergruppe af forsøgspersoner	Hvis der er behov for administration af pravastatin og boostet PREZISTA, anbefales det at starte med den lavest mulige dosis af pravastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerheden.
Rosuvastatin 10 mg x 1	rosuvastatin AUC ↑ 48 % rosuvastatin C _{max} ↑ 144 % baseret på offentliggjorte data med darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93 % [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] med darunavir/cobicistat 800/150 mg	Hvis der er behov for administration af rosuvastatin og boostet PREZISTA, anbefales det at starte med den lavest mulige dosis af rosuvastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerheden.
ANDRE LIPIDMODIFICERENDE MIDLER		
Lomitapid	Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administreret boostet PREZISTA at øge eksponeringen for lomitapid. (CYP3A-hæmning)	Co-administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg x 2	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Boostet PREZISTA kan administreres sammen med H ₂ -receptorantagonister uden dosisjusteringer.

IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøgt. Eksponeringen for disse immunsuppressiva vil øges ved samtidig administration af boostet PREZISTA. (CYP3A-hæmning)	Der skal i forbindelse med co-administration foretages terapeutisk lægemiddelmonitorering af det immunsupprimerende middel. Samtidig brug af everolimus og boostet PREZISTA frarådes.
INHALEREDE β_2-AGONISTER		
Salmeterol	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af salmeterol og boostet darunavir kan øge plasmakoncentrationen af salmeterol.	Samtidig anvendelse af salmeterol og boostet PREZISTA anbefales ikke. Kombinationen kan medføre en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger af salmeterol inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGETIKA / BEHANDLING AF OPIOIDAFHÆNGIGHED		
Methadon individuel dosering fra 55 mg-150 mg x 1	R(-) methadon AUC ↓ 16 % R(-) methadon C _{min} ↓ 15 % R(-) methadon C _{max} ↓ 24 % PREZISTA/cobicistat kan i modsætning hertil øge plasmakoncentrationen af methadon (se produktresuméet for cobicistat).	Det er ikke nødvendigt at justere methadondosis, når der påbegyndes behandling med boostet PREZISTA. Dog kan det være nødvendigt at justere methadondosis ved samtidig administration over en længere periode. Derfor anbefales klinisk monitorering, da justering af vedligeholdelsesbehandling kan være nødvendig hos nogle patienter.
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg-16/4 mg x 1	buprenorphin AUC ↓ 11 % buprenorphin C _{min} ↔ buprenorphin C _{max} ↓ 8 % norbuprenorphin AUC ↑ 46 % norbuprenorphin C _{min} ↑ 71 % norbuprenorphin C _{max} ↑ 36 % naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} ND naloxon C _{max} ↔	Den kliniske relevans af stigningen i norbuprenorphins farmakokinetiske parametre er ikke fastlagt. Dosisjustering af buprenorphin er måske ikke nødvendig ved administration sammen med boostet PREZISTA, men en omhyggelig klinisk monitorering for tegn på opioidtoksicitet anbefales.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet PREZISTA øge plasmakoncentrationen af disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	Klinisk monitoring anbefales ved administration af boostet PREZISTA sammen med disse analgetika.
ØSTROGENBASERET PRÆVENTION		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg x 1) Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg x 1	drospirenon AUC ↑ 58 % ^ε drospirenon C _{min} ND ^ε drospirenon C _{max} ↑ 15 % ^ε ethinylestradiol AUC ↓ 30 % ^ε ethinylestradiol C _{min} ND ^ε ethinylestradiol C _{max} ↓ 14 % ^ε ^ε med darunavir/cobicistat ethinylestradiol AUC ↓ 44 % ^β ethinylestradiol C _{min} ↓ 62 % ^β ethinylestradiol C _{max} ↓ 32 % ^β norethindron AUC ↓ 14 % ^β norethindron C _{min} ↓ 30 % ^β norethindron C _{max} ↔ ^β ^β med darunavir/ritonavir	Når PREZISTA co-administreres med et præparat, der indeholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grund af risikoen for hyperkaliæmi. Det anbefales at bruge andre eller supplerende svangerskabsforebyggende metoder, når østrogenbaserede kontraktiva gives sammen med boostet PREZISTA. Patienter, der får hormonerstatningsbehandling med østrogen, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel.

OPIOID ANTAGONISTER		
Naloxegol	Ikke undersøgt.	Co-administration af boostet PREZISTA og naloxegol er kontraindiceret.
PHOSPHODIESTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE		
Til behandling af erektil dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I et interaktionsstudie [#] blev der observeret samme systemiske eksponering for sildenafil ved en enkeltdosis sildenafil på 100 mg alene og en enkeltdosis sildenafil på 25 mg administreret sammen med PREZISTA og lavdosis ritonavir.	Kombination af avanafil og boostet PREZISTA er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af andre PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion og boostet PREZISTA. Hvis samtidig brug af sildenafil, vardenafil eller tadalafil og boostet PREZISTA er indiceret, anbefales det at give en enkeltdosis sildenafil på højst 25 mg i løbet af 48 timer, en enkeltdosis vardenafil på højst 2,5 mg i løbet af 72 timer eller en enkeltdosis tadalafil på højst 10 mg i løbet af 72 timer.
Til behandling af pulmonal arteriel hypertension Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af sildenafil eller tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension og boostet PREZISTA kan øge plasmakoncentrationen af sildenafil og tadalafil. (CYP3A-hæmning)	En sikker og effektiv dosis af sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension administreret sammen med boostet PREZISTA er ikke fastlagt. Der er øget risiko for sildenafil-relaterede bivirkninger (inklusive synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope). Co-administration af boostet PREZISTA og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Co-administration af tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension og boostet PREZISTA anbefales ikke.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol 20 mg x 1	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Boostet PREZISTA kan administreres sammen med protonpumpehæmmere uden dosisjusteringer.

SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralt) Zolpidem Midazolam (oralt) Triazolam	Ikke undersøgt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A. Co-administration med boostet PREZISTA kan give anledning til en kraftig forøgelse af koncentrationen af disse lægemidler. Co-administration af parenteral midazolam med boostet PREZISTA kan give en kraftig forøgelse af koncentrationen af dette benzodiazepin. Data for samtidig brug af parenteral midazolam med andre proteasehæmmere peger på en mulig 3-4 gange forøgelse af midazolams plasmaniveau.	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet PREZISTA med disse sedativa/hypnotika, og en lavere dosis af sedativa/hypnotika bør overvejes. Hvis parenteral midazolam co-administreres med boostet PREZISTA, skal det foregå på en intensivafdeling (ITA) eller i lignende rammer, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk håndtering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Det bør overvejes at justere midazolamdosis, især hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam. Boostet PREZISTA med triazolam eller oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
BEHANDLING AF PRÆMATUR EJAKULATION		
Dapoxetin	Ikke undersøgt.	Co-administration af boostet PREZISTA og dapoxetin er kontraindiceret.
UROLOGISKE LÆGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøgt.	Brug med forsigtighed. Monitorer for bivirkninger af fesoteridin eller solifenacin. Dosisreduktion af fesoteridin eller solifenacin kan være nødvendig.

Der er gennemført studier med doser af darunavir, der var lavere end den anbefalede dosis, eller med et andet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering).

† PREZISTAs sikkerhed og virkning sammen med 100 mg ritonavir og andre HIV-PI (f.eks. (fos)amprenavir og tipranavir) er ikke klarlagt hos hiv-patienter. Ifølge gældende retningslinjer for behandlingen kan samtidig behandling med flere proteasehæmmere generelt ikke anbefales.

‡ Der blev udført et studie med tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg x 1.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Som hovedregel skal såvel dyredata som kliniske erfaringer hos gravide kvinder tages i betragtning, når det besluttet at anvende antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed til at reducere risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier af graviditetsudfald efter behandling af gravide kvinder med darunavir. Dyrestudier har ikke vist nogen direkte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryo-/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

PREZISTA, co-administreret med lavdosis ritonavir, bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko.

Behandling med 800/150 mg darunavir/cobicistat under graviditet fører til lav eksponering for darunavir (se pkt. 5.2), hvilket kan være forbundet med en øget risiko for behandlingssvigt og en øget risiko for overførsel af hiv til barnet. Behandling med PREZISTA/cobicistat bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med PREZISTA/cobicistat, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Det vides ikke, om darunavir udskilles i human mælk. Studier med rotter har vist, at darunavir udskilles i mælk og medførte toksicitet ved høje niveauer (1 000 mg/kg/dag). Både på grund af risiko for overførsel af hiv og risiko for bivirkninger hos de ammede spædbørn, skal mødre instrueres i, at de under ingen omstændigheder må amme, hvis de behandles med PREZISTA.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af darunavir på fertilitet hos mennesker. Der sås ingen virkning på parring eller fertilitet hos rotter i forbindelse med behandling med darunavir (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

PREZISTA i kombination med cobicistat eller ritonavir påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandlingen med regimer, der indeholder PREZISTA, co-administreret med cobicistat eller lavdosis ritonavir. Dette skal der tages højde for ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I løbet af det kliniske udviklingsprogram (N=2 613 behandlingserfarne forsøgspersoner, som indledte behandling med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt), fik 51,3 % af deltagerne mindst en bivirkning. Den samlede gennemsnitlige behandlingsvarighed for deltagerne var 95,3 uger. De hyppigste bivirkninger indberettet under kliniske studier og som spontane indberetninger er diarré, kvalme, udslæt, hovedpine og opkastning. De hyppigste alvorlige bivirkninger er akut nyresvigt, myokardieinfarkt, immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), trombocytopeni, osteonekrose, diarré, hepatitis og pyreksi.

I 96-ugers-analysen svarede sikkerhedsprofilen for PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos behandlingsnaive patienter til profilen for PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos behandlingserfarne patienter med undtagelse af kvalme, der sås hyppigere hos behandlingsnaive patienter. Det drejede sig især om lettere kvalme. Ingen nye sikkerhedsfund blev identificeret i 192-ugers-analysen af behandlingsnaive forsøgspersoner, hvor den gennemsnitlige behandlingstid med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt var 162,5 uger.

Under det kliniske fase III-studie GS-US-216-130 med darunavir/cobicistat (N=313 behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner) oplevede 66,5 % af forsøgspersonerne mindst én bivirkning. Behandlingens middelvarighed var 58,4 uger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var diarré (28 %), kvalme (23 %) og udslæt (16 %). Alvorlige bivirkninger er diabetes mellitus, (lægemiddel)overfølsomhed, immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), udslæt og opkastning.

For oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori. Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed. Hyppighedskategorierne defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, som er observeret med darunavir/ritonavir i kliniske studier og efter markedsføring

MedDRA- systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkninger
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	
ikke almindelig	herpes simplex
<i>Blod og lymfesystem</i>	
ikke almindelig	trombocytopeni, neutropeni, anæmi, leukopeni
sjælden	forøget eosinofiltal
<i>Immunsystemet</i>	
ikke almindelig	immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), (lægemiddel)overfølsomhed
<i>Det endokrine system</i>	
ikke almindelig	hypothyroidisme, forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
almindelig	diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi
ikke almindelig	arthritis urica, anoreksi, nedsat appetit, vægttab, vægtstigning, hyperglykæmi, insulinresistens, nedsat HDL, øget appetit, polydipsi, øget lactatdehydrogenase i blodet
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
almindelig	søvnløshed
ikke almindelig	depression, desorientering, angst, søvnforstyrrelser, unormale drømme, mareridt, nedsat libido
sjælden	konfusion, humørændring, rastløshed
<i>Nervesystemet</i>	
almindelig	hovedpine, perifer neuropati, svimmelhed
ikke almindelig	letargi, paræstesi, hypæstesi, dysgeusi, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, somnolens
sjælden	synkope, krampe, ageusi, forstyrrelser i søvnfaserytmen
<i>Øjne</i>	
ikke almindelig	konjunktival hyperæmi, tørre øjne
sjælden	synsforstyrrelser
<i>Øre og labyrint</i>	
ikke almindelig	vertigo
<i>Hjerte</i>	
ikke almindelig	myokardieinfarkt, angina pectoris, elektrokardiogram, der viser QT-forlængelse, takykardi
sjælden	akut myokardieinfarkt, sinus bradykardi, hjertebanken
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
ikke almindelig	hypertension, rødmen

<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
ikke almindelig	dyspnø, hoste, næseblødning, halsirritation
sjælden	næseflåd
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
meget almindelig	diarré
almindelig	opkastning, kvalme, abdominale smerter, forhøjet blodamylase, dyspepsi, abdominal distention, flatulens
ikke almindelig	pankreatitis, gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, aftøs stomatitis, opkastningsfornemmelser, mundtørhed, mavebesvær, forstoppelse, forhøjet lipase, ræben, oral dysæstesi,
sjælden	stomatitis, hæmatemese, keilit, tørre læber, belægninger på tungen
<i>Lever og galdeveje</i>	
almindelig	forhøjet alanin-aminotransferase
ikke almindelig	hepatitis, cytolytisk hepatitis, hepatisk steatose, hepatomegali, forhøjet aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase
<i>Hud og subkutane væv</i>	
almindelig	udslæt (herunder makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst og kløende udslæt), kløe
ikke almindelig	angioødem, generaliseret udslæt, allergisk dermatitis, nældefeber, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesved, alopeci, akne, tør hud, neglepigmentering
sjælden	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multifforme, dermatitis, seboroisk dermatitis, hudlæsioner, xeroderma,
ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse, akut generaliseret eksantematøs pustulose
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
ikke almindelig	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvaghed, artralgi, smerter i ekstremiteter, osteoporose, forhøjet kreatinkinase i blodet
sjælden	stivhed i skeletmuskulaturen, arthritis, ledstivhed
<i>Nyrer og urinveje</i>	
ikke almindelig	akut nyresvigt, nyresvigt, nephrolitiasis, forhøjet kreatinin i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nocturi, pollakisuri
sjælden	nedsat kreatininclearance i nyrene
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	
ikke almindelig	erektile dysfunktion, gynækomasti

<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
almindelig	asteni, træthed
ikke almindelig	pyrexia, bryst smerter, perifert ødem, utilpashed, varmfølelse, irritabilitet, smerte
sjælden	kulderystelse, unormal følelse, tørhed

Bivirkninger, som er observeret med darunavir/cobicistat hos voksne patienter

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkning
<i>Immunsystemet</i>	
almindelig	(lægemiddel)overfølsomhed
ikke almindelig	inflammatorisk immunreaktiveringssyndrom
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
almindelig	anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
almindelig	unormale drømme
<i>Nervesystemet</i>	
meget almindelig	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
meget almindelig	diarré, kvalme
almindelig	opkastning, mavesmerter, abdominal distension, dyspepsi, flatulens, forhøjede pancreas-enzymmer
ikke almindelig	akut pancreatitis
<i>Lever og galdeveje</i>	
almindelig	forhøjede leverenzymmer
ikke almindelig	hepatitis*, cytolytisk hepatitis*
meget almindelig	udslæt (herunder makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst, pruritisk udslæt, generaliseret udslæt og allergisk dermatitis)
almindelig	angiødem, pruritus, urticaria
sjælden	lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer*, Stevens-Johnson syndrom*
ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse*, akut generaliseret eksantematøs pustulose*
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
almindelig	myalgi
ikke almindelig	osteonekrose*
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	
ikke almindelig	gynækomasti*
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
almindelig	træthed
ikke almindelig	asteni

<i>Undersøgelser</i>	
almindelig	forhøjet kreatinin i blodet

* disse bivirkninger har ikke været indberettet i forbindelse med de kliniske studier med darunavir/cobicistat, men har været bemærket under behandling med darunavir/ritonavir, og kan også forventes med darunavir/cobicistat.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Udslæt

I kliniske studier var udslættet for det meste mildt til moderat og debuterede ofte i løbet af de første fire ugers behandling, hvorefter det fortog sig under den fortsatte behandling. I tilfælde af alvorlige hudreaktioner, se advarslen i pkt. 4.4. I et enkeltarmet studie, som undersøgte darunavir 800 mg en gang dagligt i kombination med cobicistat 150 mg en gang dagligt og andre antiretrovirale midler, afbrød 2,2 % af patienterne behandlingen på grund af udslæt.

I det kliniske udviklingsprogram med raltegravir hos behandlingserfarne patienter forekom udslæt uanset årsagssammenhæng hyppigere, når regimet indeholdt PREZISTA/ritonavir + raltegravir, end når det indeholdt PREZISTA/ritonavir uden raltegravir eller raltegravir uden PREZISTA/ritonavir. Udslæt, der af investigator ansås for at være lægemiddelrelateret, forekom med samme hyppighed. Hyppigheden af udslæt (uanset årsagssammenhæng) justeret for eksponering var henholdsvis 10,9, 4,2 og 3,8 pr. 100 patientår, og for lægemiddelrelateret udslæt var hyppigheden henholdsvis 2,4, 1,1 og 2,3 pr. 100 patientår. De udslæt, der sås i kliniske studier, var lette til moderate og førte ikke til seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Muskuloskeletale anomalier

Der har været rapporter om forhøjet CK (kreatinkinase), myalgi, myositis og, i sjældne tilfælde, rabdomyolyse i forbindelse med brug af proteasehæmmere, især i kombination med NRTI'er.

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt erkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langtidseksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS)

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller resterende opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; den rapporterede tid til udbrud er mere variabel, og disse hændelser kan forekomme mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Blødninger hos hæmofilipatienter

Der har været rapporter om øget spontan blødningstendens hos patienter med hæmofili, der fik antiretrovirale proteasehæmmere (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen for PREZISTA med ritonavir til pædiatriske patienter er baseret på analysen af sikkerhedsdata efter 48 uger fra tre fase II-studier. Følgende patientpopulationer blev evalueret (se pkt. 5.1):

- 80 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med en legemsvægt på mindst 20 kg som blev behandlet med PREZISTA tabletter sammen med lavdosis ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.
- 21 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på 10 kg til < 20 kg (16 deltagere fra 15 kg til < 20 kg) som fik PREZISTA oral suspension med lavdosis ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

- 12 ART-naive hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år med en legemsvægt på mindst 40 kg, som fik PREZISTA tabletter sammen med lavdosis ritonavir en gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen hos disse pædiatriske patienter var generelt sammenlignelig med den, der er observeret hos den voksne population.

Sikkerhedsvurderingen for PREZISTA med cobicistat til pædiatriske patienter blev evalueret hos unge i alderen 12 til under 18 år med en vægt på mindst 40 kg i det kliniske forsøg GS-US-216-0128 (behandlingserfarne, virologisk suppresserede, $n = 7$). Sikkerhedsanalyser af dette studie med unge forsøgspartagere identificerede ingen nye sikkerhedsbetyrninger sammenlignet med den kendte sikkerhedsprofil af darunavir og cobicistat hos voksne forsøgspartagere.

Andre særlige populationer

Patienter co-inficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Blandt 1 968 behandlingserfarne patienter, der fik PREZISTA, co-administreret med ritonavir 600/100 mg to gange dagligt, havde 236 patienter også hepatitis B eller C. Disse patienter havde en større risiko for forhøjelse af hepatisk aminotransferase ved baseline og efter behandlingsstart end patienter uden kronisk viral hepatitis (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk.

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med akut overdosering af PREZISTA, co-administreret med cobicistat eller lavdosis ritonavir, hos mennesker. Enkelt doser op til 3 200 mg darunavir som oral opløsning alene og op til 1 600 mg som tabletformulering af darunavir i kombination med ritonavir er blevet givet til raske, frivillige forsøgspersoner uden nogen utilsigtede, symptomatiske virkninger.

Der findes ingen specifik antidot mod PREZISTA. Behandling ved overdosering af PREZISTA består i generelle supportive foranstaltninger, herunder monitorering af vitaltegn og observation af patientens kliniske tilstand. Da darunavir i høj grad er proteinbundet, vil dialyse højst sandsynligt ikke være effektivt til fjernelse af større mængder af det aktive stof.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale stoffer til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE10.

Virkningsmekanisme

Darunavir er en hæmmer af dimer-dannelsen og den katalytiske aktivitet af hiv-1 proteasen (K_D på $4,5 \times 10^{-12}M$). Det er en selektiv hæmmer af spaltningen af hiv-kodede Gag-Pol polyproteiner i virusinficerede celler, hvorved dannelsen af modne, infektiøse viruspartikler forhindres.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir udviser aktivitet mod laboratoriestammer og kliniske isolater af hiv-1 og laboratoriestammer af hiv-2 i akut inficerede T-cellelinjer, mononukleare celler fra perifert humant blod og humane monocytter/makrofager med mediane EC₅₀ værdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir udviser antiviral aktivitet *in vitro* mod en bred række af hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primære isolater med EC₅₀-værdier fra < 0,1 til 4,3 nM.

Disse EC₅₀-værdier ligger et godt stykke under 50 % af koncentrationsområdet for cellulær toksicitet på 87 µM til > 100 µM.

Resistens

In vitro-selektion af darunavirresistent virus fra vildtype hiv-1 tog lang tid (> 3 år). De selekterede vira kunne ikke vokse ved tilstedeværelse af darunavir-koncentrationer over 400 nM. Vira, der blev selekteret under disse betingelser, og som viste reduceret følsomhed over for darunavir (område: 23-50-fold), indeholdt 2 til 4 aminosyresubstitutioner i proteasegenet. Den reducerede følsomhed for darunavir, som vira fremkommet under studiet udviste, kunne ikke forklares med forekomsten af disse proteasemutationer.

De kliniske studiedata fra ART-erfarne patienter (*TITAN*-studiet og den samlede analyse af studierne *POWER 1, 2 og 3* samt *DUET 1 og 2*) viste, at det virologiske respons på PREZISTA, når det gives sammen med lavdosis ritonavir, blev nedsat ved tilstedeværelse af 3 eller flere darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V og L89V) ved baseline eller ved udvikling af disse mutationer i løbet af behandlingen.

Stigende EC₅₀-værdi over for darunavir (målt som FC - fold change) ved baseline var associeret med faldende virologisk respons. Der blev identificeret en nedre og øvre klinisk grænse (*cut-off*) på 10 og 40. Isolater med baseline FC ≤ 10 (mindre end 10-fold øgning i EC50) er følsomme; isolater med FC > 10 til 40 har nedsat følsomhed; isolater med FC > 40 er resistente (se ”Kliniske resultater”).

Virusisolater fra patienter i behandling med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt, som fik virologisk svigt ved rebound, og som var følsomme for tipranavir ved baseline, forblev følsomme for tipranavir efter behandling i langt de fleste tilfælde.

Den laveste forekomst af udvikling af resistent hiv-virus ses hos ART-naive patienter, som behandles for første gang med darunavir i kombination med et andet antiretroviralt middel.

Tabellen nedenfor viser udvikling af hiv-1 protease-mutationer og tab af følsomhed for PI'er i forbindelse med virologiske svigt ved endepunktet i studierne *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN*.

	ARTEMIS Uge 192	ODIN Uge 48		TITAN Uge 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=298
Samlet antal virologiske svigt ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebounders	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Individer, der aldrig har været supprimerede	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Antal deltagere med virologisk svigt og parrede genotyper ved baseline og endepunkt, der udviklede mutationer ^b ved endepunktet, n/N				
Primære (major) PI-mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28

Antal deltagere med virologisk svigt og parrede fænotyper ved baseline/endepunkt, der udviste tab af følsomhed over for PI'er ved endepunktet sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
Amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
Atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
Saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR non-VF censureret algoritme baseret på hiv-1-RNA < 50 kopier/ml med undtagelse af TITAN (hiv-1 RNA < 400 kopier/ml)

^b IAS-USA-lister

Lave forekomster af udvikling af resistent hiv-1-virus blev observeret hos ART-naive patienter, som blev behandlet første gang med darunavir/cobicistat en gang dagligt i kombination med andre ART, og hos ART-erfarne patienter uden darunavir-RAMs, som fik darunavir/cobicistat i kombination med andre ART. Tabellen nedenfor viser udviklingen af hiv-1 protease-mutationer og resistens over for PI'er ved virologiske svigt ved endepunktet i GS-US-216-130-studiet.

	GS-US-216-130 Uge 48	
	Behandlingsnaive darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt N=295	Behandlingserfarne darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt N=18
Antal forsøgspersoner med virologisk svigt ^a og genotypedata, som udvikler mutationer ^b ved endepunktet, n/N		
Primære (major) PI-mutationer	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Antal forsøgspersoner med virologisk svigt ^a og fænotypedata, som udviser resistens over for PI'er ved endepunktet ^c , n/N		
HIV PI		
Darunavir	0/8	0/7
Amprenavir	0/8	0/7
Atazanavir	0/8	0/7
Indinavir	0/8	0/7
Lopinavir	0/8	0/7
Saquinavir	0/8	0/7
Tipranavir	0/8	0/7

^a Virologiske svigt var defineret som: aldrig suppresseret: bekræftet HIV-1-RNA < 1 log₁₀-reduktion fra *baseline* og ≥ 50 kopier/ml ved uge 8; *rebound*: HIV-1 RNA < 50 kopier/ml fulgt af bekræftet HIV-1 RNA til ≥ 400 kopier/ml eller bekræftet > 1 log₁₀ HIV-1 RNA-stigning fra nadir; seponering med HIV-1 RNA ≥ 400 kopier/ml ved sidste besøg

^b IAS-USA-lister

^c I GS-US-216-130 forelå baseline-fænotype ikke

Krydsresistens

Darunavir FC var mindre end 10 for 90 % af 3 309 kliniske isolater, der var resistente over for amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir og/eller tipranavir. Dette viser, at vira, der er resistente over for de fleste PI, forbliver følsomme for darunavir.

Der blev ikke observeret nogen krydsresistens med andre PI i de virologiske svigt fra ARTEMIS-studiet. Der blev ikke observeret krydsresistens med andre HIV-PI'er i de virologiske svigt fra GS-US-216-130-studiet.

Kliniske resultater

Den farmakokinetiske forstærkningseffekt af cobicistat på darunavir blev evalueret i et fase I-studie med raske forsøgspersoner, som fik administreret darunavir 800 mg med enten cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg en gang dagligt. De farmakokinetiske *steady-state*-parametre for darunavir var

sammenlignelige, når der blev boostet med cobicistat versus ritonavir. For oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Voksne patienter

Effekt af darunavir 800 mg en gang dagligt co-administreret med 150 mg cobicistat en gang dagligt hos ART-naive og ART-erfarne patienter

GS-US-216-130 er et enkeltarmet, åbent, fase III-studie, som evaluerer farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og effekt af darunavir med cobicistat hos 313 hiv-1-inficerede voksne patienter (295 behandlingsnaive og 18 behandlingserfarne). Disse patienter fik darunavir 800 mg en gang dagligt i kombination med cobicistat 150 mg en gang dagligt med et investigatorvalgt baggrundsregime bestående af 2 aktive NRTI'er.

Hiv-1-inficerede patienter, som var egnede til deltagelse i dette studie, havde en screening-genotype, som ikke udviste nogen darunavir-RAMs, og plasma-hiv-1-RNA $\geq 1\ 000$ kopier/ml. Tabellen nedenfor viser effektdata for analyserne ved uge 48 fra GS-US-216-130-studiet:

Resultater ved uge 48	GS-US-216-130		
	Behandlingsnaive darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=295	Behandlingserfarne darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=18	Alle forsøgspersoner darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=313
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
gennemsnitlig hiv-1 RNA-logændring fra <i>baseline</i> (log ₁₀ kopier/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> ^b i CD4+-celletal	+174	+102	+170

^a I henhold til TLOVR-algoritmen (*time to loss of viral response*)

^b I henhold til LOCF (*last observation carried forward*)

Virkning af PREZISTA 800 mg en gang dagligt co-administreret med 100 mg ritonavir en gang dagligt hos ART-naive patienter

Dokumentationen for virkning af PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos ART-naive hiv-1-inficerede patienter er baseret på 192-ugers-analysen af data fra det randomiserede, kontrollerede, åbne fase III-studie ARTEMIS, der sammenlignede PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt med lopinavir/ritonavir 800/200 mg om dagen (givet som to daglige doser eller én daglig dosis). I begge arme anvendtes et fast baggrundsregime, der bestod af tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gang dagligt og emtricitabin 200 mg en gang dagligt.

Tabellen nedenfor viser effektdata fra 48 ugers- og 96 ugers-analysen fra ARTEMIS-studiet:

Resultater	ARTEMIS					
	Uge 48 ^a			Uge 96 ^b		
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg dagligt N=346	Behandlings- forskel (95 % CI)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg dagligt N=346	Behandlings- forskel (95 % CI)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ^c Alle patienter	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Med hiv-RNA < 100 000 ved <i>baseline</i>	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d

Med hiv-RNA \geq 100 000 ved baseline	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Med CD4+-celletal < 200 ved baseline	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Med CD4+-celletal \geq 200 ved baseline	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
Median CD4+-celletalsændring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Data baseret på analyser ved uge 48

^b Data baseret på analyser ved uge 96

^c I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

^d Baseret på en normal approksimation af forskellen i % respons

^e Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter, der afbrød behandlingen i utide, medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

Non-inferioritet i virologisk respons over for PREZISTA/ritonavir-behandlingen, defineret som procentdelen af patienter med plasma-hiv-1-RNA-niveau < 50 kopier/ml, blev påvist (ved den forud definerede 12 % grænse for non-inferioritet) hos begge populationer ("Intent-To-Treat" og "On Protocol") i analysen ved uge 48. Disse resultater blev bekræftet i analyserne af data efter 96 ugers behandling i ARTEMIS-studiet og blev opretholdt i op til 192 ugers behandling i ARTEMIS-studiet.

Virkning af PREZISTA 600 mg to gange dagligt co-administreret med 100 mg ritonavir to gange dagligt hos ART-erfarne patienter

Dokumentationen for virkning af PREZISTA co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt), hos ART-erfarne patienter er baseret på 96-ugers-analysen af fase III-studiet TITAN hos ART-erfarne, lopinavir-naive patienter, på analysen efter 48 uger i fase III-studiet ODIN hos ART-erfarne patienter uden DRV-RAMs og på analysen af 96-ugers-data fra fase IIb-studierne POWER 1 og 2 hos ART-erfarne patienter med høj grad af PI-resistens.

TITAN er et randomiseret, kontrolleret, åbent fase III-studie, der sammenligner PREZISTA co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt) med lopinavir/ritonavir (400/100 mg to gange dagligt) hos ART-erfarne, lopinavir-naive hiv-1-inficerede voksne patienter. Begge behandlingsarme brugte et optimeret baggrundsregime (OBR) bestående af mindst 2 antiretrovirale midler (NRTI'er med eller uden NNRTI).

Tabellen nedenfor viser effektdata af 48 ugers-analysen fra TITAN-studiet.

TITAN			
Resultat	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x 2 + OBR N=297	Behandlingsforskel (95 % CI af forskel)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
Median CD4+-celletalsændring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

^b Baseret på en normal approksimation af forskellen i % respons

^c NC=F

Ved 48 uger blev non-inferioritet i virologisk respons over for PREZISTA/ritonavirbehandlingen, defineret som procentdelen af patienter med plasma hiv-1-RNA-niveau < 400 og < 50 kopier/ml, påvist (ved den forud definerede 12 % grænse for non-inferioritet) hos begge populationer

(”Intent-To-Treat” og ”On Protocol”). Disse resultater blev bekræftet ved analysen af data efter 96 ugers behandling i *TITAN*-studiet, idet 60,4 % af patienterne i PREZISTA/ritonavir-armen havde hiv-1-RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen ved uge 96 [forskel: 5,2 %; 95 % CI (-2,8; 13,1)]

ODIN er et randomiseret, åbent fase III-studie, der sammenligner PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos ART-erfarne hiv-1-inficerede patienter, hos hvem screening for genotype-resistens har vist, at der ikke fandtes darunavir-RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), og screening for hiv-1-RNA viste > 1 000 kopier/ml. Effektanalysen er baseret på 48 ugers behandling (se tabellen nedenfor). I begge arme anvendes et optimeret baggrundsregime (OBR) med ≥ 2 NRTI'er.

ODIN			
Resultat	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg x 1+ OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=296	Behandlingsforskel (95 % CI for forskel)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Med hiv-1-RNA (kopier/ml) ved baseline			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Med CD4+-celletal (x 10 ⁶ /l) ved baseline			
≥ 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)
Med hiv-1-subtype			
Type B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Type C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Andet ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Gennemsnitlig ændring fra baseline i CD4+- celletal (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

^b Baseret på en normal approksimation af forskellen i % respons

^c Subtype A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF og CRF06_CPX

^d Forskelle i gennemsnit

^e Tilregning af LOCF (sidste overførte observation)

Efter 48 uger blev der påvist non-inferioritet (ved den forud definerede 12% grænse for non-inferioritet) af det virologiske respons, defineret som procentdelen af patienter med plasma-hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, på behandling med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt sammenlignet med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos både ITT- og OP-populationer.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA $\geq 100 000$ kopier/ml eller CD4+-celletal < 100 x 10⁶ celler/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1-subtyper end subtype B.

POWER 1 og **POWER 2** er randomiserede, kontrollerede studier, der sammenligner PREZISTA, når det gives sammen med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt) med en kontrolgruppe, der får et eller flere PI-regimer valgt af investigator, hos hiv-1-inficerede patienter, som tidligere har oplevet svigt i mere end et PI-regime. I begge studier anvendtes et OBR, der bestod af mindst 2 NRTI'er med eller uden enfuvirtid (ENF).

Tabellen nedenfor viser virkningsdataene fra 48-ugers- og 96-ugers-analyserne fra de samlede *POWER 1*- og *POWER 2*-studier.

Samlede data fra <i>POWER 1</i> og <i>POWER 2</i>						
Resultat	Uge 48			Uge 96		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt n=131	Kontrol n=124	Behand- lingsforskel	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt n=131	Kontrol n=124	Behand- lingsforskel
Hiv-RNA < 50 koipier/ml ^a	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) ^c	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) ^c
CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

^b Tilregning af LOCF (sidste udførte observation)

^c 95 % konfidensintervaller.

Dataanalyser gennem 96 ugers behandling i *POWER*-studierne påviste vedvarende antiretroviral effekt og immunologisk fordel.

Af de 59 patienter, der responderede med komplet virologisk suppression (< 50 kopier/ml) ved uge 48, var 47 patienter (80 % af de responderende i uge 48) fortsat responderende i uge 96.

Genotype / fænotype ved baseline og virologisk udfald

Baseline-genotype og darunavir FC (skift i følsomhed i forhold til reference) blev vist at være en forudsigende faktor for virologisk udfald.

Patientandelen (%) med respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uge 24) over for PREZISTA co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt) efter genotype ved baseline^a og darunavir FC ved baseline og efter brug af enfuvirtid (ENF): "As treated-analyse" af *POWER*- og *DUET*-studierne.

Respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uge 24) %, n/N	Antal af baseline-mutationer ^a				Baseline-DARUNAVIR FC ^b			
	Alle inter- valler	0-2	3	≥ 4	Alle inter- valler	≤ 10	10-40	> 40
Alle patienter	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
Patienter, som ikke bruger, eller som er non-naive over for brug af ENF ^c	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Patienter, som er naive over for brug af ENF ^d	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

^a Antal af mutationer fra listen over mutationer associeret med et formindsket respons over for PREZISTA/ritonavir ((V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)

^b Ændring i følsomhed i forhold til reference

^c "Patienter, som ikke bruger, eller som er non-naive over for brug af ENF", er patienter, som ikke brugte ENF, eller som brugte ENF, men ikke for første gang

^d "Patienter, som er naive over for brug af ENF", er patienter, som brugte ENF for første gang

Pædiatriske patienter

Virkning af PREZISTA med ritonavir hos pædiatriske patienter

ART-erfarne pædiatriske patienter i alderen 6 til < 18 år og legemsvægt mindst 20 kg

DELPHI er et åben label fase II studie, hvor farmakokinetikken, sikkerheden, tolerabiliteten og effekten af PREZISTA med lavdosis ritonavir blev undersøgt hos 80 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år og med en vægt på mindst 20 kg. Disse patienter fik PREZISTA/ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger i forhold til legemsvægt). Virologisk respons er defineret, som et fald i plasma hiv-1-RNA-niveau på mindst 1,0 log₁₀ i forhold til baseline.

De patienter i studiet, der var i risiko for at afbryde behandlingen på grund af intolerans over for ritonavir oral opløsning (f.eks. aversion for smagen), blev det tilladt at skifte til kapselformuleringen. Ud af de 44 patienter, der fik ritonavir oral opløsning, skiftede 27 til 100 mg kapselformuleringen og overskred derved den vægtbaserede ritonavirdosis uden observerede ændringer i sikkerhed.

DELPHI	
Resultat ved uge 48	PREZISTA/ritonavir N=80
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ^a	47,5 % (38)
CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline ^b	147

^a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response).

^b Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter der afbrød behandlingen i utide medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

Ifølge den TLOVR non-virologisk svigt censorerede algoritme oplevede 24 (30,0 %) patienter virologisk svigt, af hvilke 17 (21,3 %) patienter fik tilbagefald, og 7 (8,8 %) patienter ikke responderede på behandlingen.

ART-erfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af PREZISTA/ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos 21 ART-erfarne hiv-1 smittede pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på 10 kg til < 20 kg blev evalueret i et åbent fase II-studie, **ARIEL**. Patienterne fik et vægtbaseret behandlingsregime to gange dagligt; patienter med en legemsvægt på 10 kg til < 15 kg fik darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to gange dagligt og patienter med en legemsvægt på 15 kg til < 20 kg fik darunavir/ritonavir 375/50 mg to gange dagligt. Ved uge 48 blev det virologiske respons, defineret som procentdelen af patienter med bekræftet viral load i plasma < 50 HIV-1 RNA kopier/ml, evalueret hos 16 pædiatriske patienter med legemsvægt 15 kg til < 20 kg og hos 5 pædiatriske patienter med legemsvægt 10 kg til < 15 kg, der fik PREZISTA/ritonavir i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger i forhold til legemsvægt).

ARIEL		
Resultater ved uge 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg til < 15 kg N=5	15 kg til < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+ procent ændring fra baseline ^b	4	4
CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline ^b	16	241

^a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response).

^b NC=F

Der er kun begrænsede effektdata tilgængelige fra pædiatriske patienter under 15 kg, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 år til < 18 år og legemsvægt mindst 40 kg

DIONE er et åbent fase II-studie til evaluering af farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og effekt af PREZISTA sammen med lavdosis ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 12 år til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg. Disse patienter fik PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Virologisk respons er defineret som et fald i hiv-1-RNA-niveau i plasma på mindst 1,0 log₁₀ i forhold til baseline.

DIONE	
<i>Resultater ved uge 48</i>	PREZISTA/ritonavir N=12
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ procent ændring fra baseline ^b	14
CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline ^b	221
≥ 1.0 log ₁₀ fald fra baseline i viral load i plasma	100%

^a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response).

^b Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter der afbrød behandlingen i utide medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

Virkning af PREZISTA med cobicistat hos pædiatriske patienter

I det åbne fase II/III-forsøg GS-US-216-0128 blev virkning, sikkerhed og farmakokinetik for darunavir 800 mg og cobicistat 150 mg (administreret som separate tabletter) og mindst 2 NRTI'er evalueret hos 7 hiv-1-smittede, behandlingserfarne, virologisk supprimerede unge med en vægt på mindst 40 kg. Patienterne var i et stabilt antiretroviralt regime (i mindst 3 måneder) bestående af darunavir administreret med ritonavir kombineret med 2 NRTI'er. De skiftede fra ritonavir til cobicistat 150 mg en gang dagligt og fortsatte med darunavir (N = 7) og 2 NRTI'er.

Virologiske resultater hos ART-erfarne, virologisk supprimerede unge i uge 48	
GS-US-216-0128	
Resultater i uge 48	Darunavir/cobicistat + mindst 2 NRTI'er (N = 7)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml iht. <i>FDA Snapshot Approach</i>	85,7 % (6)
CD4+ procent ændring fra baseline ^a	-6,1 %
CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline ^a	-342 celler/mm ³

^a Ingen udledning (observerede data).

Graviditet og post partum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg to gange dagligt eller 800/100 mg en gang dagligt) i kombination med et baggrundsregime blev evalueret i et klinisk studie med 36 gravide kvinder (18 i hver arm) i andet og tredje trimester samt *post partum*. Virologisk respons blev bibeholdt i hele studieperioden i begge arme. Der forekom ingen overførsel fra moder til barn for de spædbørn, der blev født af de 31 forsøgspersoner, som opretholdt den antiretrovirale behandling indtil fødslen. Der var ingen nye klinisk relevante sikkerhedsfund i forhold til den kendte sikkerhedsprofil for darunavir/ritonavir hos hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir co-administreret med cobicistat eller ritonavir er blevet vurderet hos raske, voksne, frivillige forsøgspersoner og hos hiv-1-inficerede patienter. Eksponeringen for darunavir var højere hos hiv-1-inficerede patienter end hos raske forsøgspersoner. Den øgede eksponering for darunavir hos hiv-1-inficerede patienter sammenlignet med raske forsøgspersoner kan muligvis forklares ved de højere koncentrationer af α₁-syre glycoprotein (AAG) hos hiv-1-inficerede patienter, hvilket resulterer i højere binding af darunavir til plasma-AAG og derfor i højere plasmakoncentrationer.

Darunavir metaboliseres især via CYP3A. Cobicistat og ritonavir hæmmer CYP3A, hvilket øger plasmakoncentrationen af darunavir betragteligt.

For oplysninger om cobicistats farmakokinetiske egenskaber, se produktresuméet for cobicistat.

Absorption

Darunavir blev hurtigt optaget efter oral administration. Den maksimale plasmakoncentration for darunavir ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir opnås generelt inden for 2,5-4,0 timer.

Den absolutte, orale biotilgængelighed af en enkeltdosis darunavir på 600 mg var ca. 37 %, og den steg til ca. 82 % ved tilstedeværelse af 100 mg ritonavir to gange dagligt. Den samlede farmakokinetiske, forstærkende effekt af ritonavir var en ca. 14-fold stigning i den systemiske eksponering for darunavir ved administration af en oral enkeltdosis darunavir på 600 mg i kombination med ritonavir 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4).

Ved administration uden indtagelse af mad er den relative biotilgængelighed af darunavir ved tilstedeværelse af cobicistat eller lavdosis ritonavir lavere sammenlignet med administration med mad. PREZISTA skal derfor tages med cobicistat eller ritonavir og med mad. Typen af mad påvirker ikke eksponeringen for darunavir.

Fordeling

Darunavir binder sig til plasmaprotein med ca. 95 %. Darunavir binder sig især til plasma α_1 -syre glycoprotein.

Efter intravenøs administration var distributionsvolumen for darunavir administreret alene $88,1 \pm 59,0$ l (gennemsnit \pm SD) og steg til $131 \pm 49,9$ l (gennemsnit \pm SD) ved tilstedeværelse af 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Biotransformation

In vitro-studier med humane levermikrosomer (HLM'er) tyder på, at darunavir primært gennemgår oxidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i udstrakt grad via det hepatiske CYP-system og næsten udelukkende via isozym-CYP3A4. Et ^{14}C -darunavir-studie med raske, frivillige forsøgspersoner viste, at størstedelen af radioaktiviteten i plasma efter en enkeltdosis darunavir med ritonavir på 400/100 mg skyldtes det aktive moderstof. Der er identificeret mindst 3 oxidative metabolitter af darunavir hos mennesker. De viste alle aktivitet, der var mindst 10 gange mindre end aktiviteten af darunavir over for vildtype hiv.

Elimination

Efter en ^{14}C -darunavir med ritonavir-dosis på 400/100 mg kunne 79,5 % og 13,9 % af den administrerede dosis af ^{14}C -darunavir genfindes i henholdsvis fæces og urin. Det uomdannede darunavir udgjorde ca. 41,2 % og 7,7 % af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin. Den terminale halveringstid for darunavir var ca. 15 timer, når det blev givet med ritonavir. Den intravenøse clearance af darunavir alene (150 mg) og ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir var henholdsvis 32,8 l/t og 5,9 l/t.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir to gange dagligt hos 74 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med en legemsvægt på mindst 20 kg viste, at vægtbaserede doser af PREZISTA/ritonavir resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir to gange dagligt hos 14 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på mindst 15 kg til < 20 kg viste, at vægtbaseret dosering resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig

med eksponeringen hos voksne, der fik PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir en gang dagligt hos 12 ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg viste, at PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt. Derfor kan den samme daglige dosis anvendes til behandlingserfarne unge i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg uden mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)*, og som har plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletal $\geq 100 \times 10^6$ celler/l (se pkt. 4.2).

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

Farmakokinetikken af darunavir i kombination med ritonavir taget en gang dagligt hos 10 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på mindst 14 kg til < 20 kg viste, at vægtbaserede doser resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2). Yderligere bekræftede en farmakokinetisk model og simulering af darunavireksponeringer hos pædiatriske patienter i alderen 3 til < 18 år de darunavireksponeringer, som blev observeret i de kliniske studier, og gav mulighed for at fastlægge vægtbaserede doser af PREZISTA/ritonavir en gang dagligt hos pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som er enten ART-naive eller behandlingserfarne uden DRV-RAMs* og med plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletal $\geq 100 \times 10^6$ celler /l (se pkt. 4.2).

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

Farmakokinetikken for darunavir 800 mg co-administreret med cobicistat 150 mg til pædiatriske patienter er blevet undersøgt hos 7 unge i alderen 12 til under 18 år med en vægt på mindst 40 kg i studiet GS-US-216-0128. Den geometriske middeleksponering (AUC_{τ}) hos unge var den samme for darunavir og 19 % højere for cobicistat sammenlignet med de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik darunavir 800 mg co-administreret med cobicistat 150 mg i studiet GS-US-216-0130. Den forskel, der blev observeret for cobicistat, blev ikke anset for at være klinisk relevant.

	Voksne i studiet GS-US-216-0130, uge 24 (reference)^a middel (%CV) GLSM	Voksne i studiet GS-US-216-0128, dag 10 (test)^b middel (%CV) GLSM	GLSM-forhold (90 % CI) (test/reference)
N	60 ^c	7	
DRV PK- parameter			
AUC_{τ} (t.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C_{\max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI PK- parameter			
AUC_{τ} (t.ng/ml) ^d	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C_{\max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

- ^a Intensive PK-data i uge 24 fra forsøgsdeltagere, som fik DRV 800 mg + COBI 150 mg.
^b Intensive PK-data på dag 10 fra forsøgsdeltagere, som fik DRV 800 mg + COBI 150 mg.
^c N = 59 for AUC_{tau} og C_{tau}.
^d Koncentration ved prædosis (0 timer) blev anvendt som surrogat for koncentration ved 24 timer for så vidt angår estimering af AUC_{tau} og C_{tau} i studiet GS-US-216-0128.
^e N = 57 og N = 5 for GLSM for C_{tau} i henholdsvis studiet GS-US-216-0130 og studiet GS-US-216-0128.

Ældre

En populationsfarmakokinetisk analyse af hiv-inficerede patienter viste, at farmakokinetikken for darunavir ikke er meget anderledes i aldersgruppen 18-75 år vurderet hos hiv-inficerede patienter (n=12, alder ≥ 65 år) (se pkt. 4.4). Der foreligger dog kun begrænsede data om patienter over 65 år.

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse viste en lidt højere eksponering for darunavir (16,8 %) hos hiv-inficerede kvinder i forhold til mænd. Forskellen er ikke klinisk relevant.

Nedsat nyrefunktion

Resultater af et massebalancestudie med ¹⁴C-darunavir med ritonavir viste, at ca. 7,7 % af den administrerede dosis darunavir udskilles uomdannet i urinen.

Selvom darunavir ikke er blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, viste en populationsfarmakokinetisk analyse, at farmakokinetikken for darunavir ikke var signifikant påvirket hos hiv-inficerede patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl mellem 30 og 60 ml/min, n=20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Darunavir metaboliseres og elimineres især i leveren. I et flerdosisstudie med PREZISTA, co-administreret med ritonavir, 600/100 mg to gange dagligt, blev det vist, at de totale plasmakoncentrationer af darunavir hos forsøgspersoner med mild (Child-Pugh klasse A, n=8) og moderat (Child-Pugh klasse B, n=8) nedsat leverfunktion var sammenlignelige med dem, der sås hos raske forsøgspersoner. Dog var koncentrationer af ubundet darunavir henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh klasse A) og 100 % (Child-Pugh klasse B) højere. Den kliniske relevans af denne stigning kendes ikke, og PREZISTA bør derfor anvendes med forsigtighed. Effekten af svært nedsat leverfunktion på farmakokinetikken for darunavir er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Graviditet og post partum

Eksponeringen for total-darunavir og ritonavir efter indtagelse af 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt og 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime var generelt lavere under graviditet i forhold til *post partum*. For ubunden (dvs. aktiv) darunavir var de farmakokinetiske parametre dog i mindre grad reduceret på grund af en stigning i den ubundne fraktion af darunavir under graviditet i forhold til *post partum*.

Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet og tredje trimester af graviditeten og <i>post partum</i>			
Farmakokinetik for total-darunavir (middel ± SD)	Andet trimester af graviditeten (n=12)^a	Tredje trimester af graviditeten (n=12)	<i>Post partum</i> (6-12 uger) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC _{12h} , ng·t/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 for AUC_{12h}

Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet og tredje trimester af graviditeten og <i>post partum</i>			
Farmakokinetik for total darunavir (middel ± SD)	Andet trimester af graviditeten (n=17)	Tredje trimester af graviditeten (n=15)	<i>Post partum</i> (6-12 uger) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC _{24t} , ng·t/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

Hos kvinder, der fik 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for C_{max}, AUC_{12t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 28 %, 26 % og 26 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{12t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 18 % og 16 % lavere og 2 % højere i forhold til *post partum*.

Hos kvinder, der fik 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang dagligt i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 33 %, 31 % og 30 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 29 %, 32 % og 50 % lavere i forhold til *post partum*.

Behandling med 800/150 mg darunavir/cobicistat en gang dagligt under graviditet fører til lav eksponering for darunavir. Hos kvinder, der fik darunavir/cobicistat i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 49 %, 56 % og 92 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 37 %, 50 % og 89 % lavere i forhold til *post partum*. Den ubundne fraktion var også væsentligt reduceret, herunder reduktioner i værdierne for C_{min} på ca. 90 %. Hovedårsagen til disse lave eksponeringer er en markant reduktion i eksponering for cobicistat som følge af graviditetsassocieret enzyminduktion (se nedenfor).

Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 800/150 mg darunavir/cobicistat en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet trimester af graviditeten, tredje trimester af graviditeten og <i>post partum</i>			
Farmakokinetik for total-darunavir (Gennemsnit ± SD)	Andet trimester af graviditeten (n = 7)	Tredje trimester af graviditeten (n = 6)	<i>Postpartum</i> (6-12 uger) (n = 6)
C _{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC _{24t} , ng·t/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

Eksponeringen for cobicistat var lavere under graviditeten, hvilket muligvis kan føre til suboptimal boostning af darunavir. I andet trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for cobicistat hhv. 50 %, 63 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for cobicistat hhv. 27 %, 49 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er blevet udført toksikologiske dyrestudier ved eksponeringer op til kliniske eksponeringsniveauer med darunavir administreret alene til mus, rotter og hunde og i kombination med ritonavir til rotter og hunde.

I toksikologistudier med gentagne doser til mus, rotter og hunde var der kun begrænset virkning af behandling med darunavir. Hos gnave var de identificerede målorganer det hæmatopoietiske system, blodkoagulationssystemet, lever og skjoldbruskkirtlen. Der blev observeret et variabelt men begrænset fald i parametre for røde blodlegemer samt stigninger i aktiveret, partiel tromboplastintid.

Der blev observeret ændringer i leveren (hepatocellulær hypertrofi, vakuolisering, forhøjede leverenzym) og skjoldbruskkirtlen (follikulær hypertrofi). Hos rotter medførte kombinationen af darunavir og ritonavir en lille stigning i virkning på parametre for røde blodlegemer, lever og skjoldbruskkirtlen og øget incidens af pankreasfibrose (kun hos hanrotter) sammenlignet med behandling med darunavir alene. Hos hunde blev der ikke identificeret nogen større toksicitetsfund eller målorganer op til eksponeringer svarende til klinisk eksponering ved den anbefalede dosis.

I studiet med rotter faldt antallet af corpora lutea og implantationssteder ved tilstedeværelse af maternel toksicitet. Ellers var der ingen virkninger på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling med op til 1 000 mg/kg/dag og eksponeringsniveauer under det humane niveau ved den klinisk anbefalede dosis (1/2 AUC). Op til det samme dosisniveau var der ingen teratogenicitet med darunavir administreret alene hos rotter og kaniner og heller ikke hos mus, når de blev behandlet i kombination med ritonavir. Eksponeringsniveauerne var lavere end ved den anbefalede kliniske dosis til mennesker. I en vurdering af præ- og postnatal udvikling hos rotter medførte darunavir med og uden ritonavir en forbigående reduktion i vægtstigning hos afkommet inden fravæning, og åbning af øjne og ører skete lidt senere end normalt. Darunavir i kombination med ritonavir medførte et fald i antallet af unger, der udviste forskrækkelsesrespons på dag 15 af diegivningen, og en reduceret overlevelse for ungerne i dieperioden. Disse virkninger kan være sekundære til ungernes eksponering for det aktive stof via mælken og/eller maternel toksicitet. Ingen funktioner efter fravæning blev påvirket af darunavir alene eller i kombination med ritonavir. Hos unge rotter, der fik darunavir indtil dag 23-26, blev der observeret øget mortalitet med krampeanfald hos nogle dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydeligt højere end hos voksne rotter efter sammenlignelige doser i mg/kg ved en alder på mellem 5 og 11 dage. I en alder på over 23 dage var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen hos voksne rotter. Det er sandsynligt, at den øgede eksponering i hvert fald til dels skyldtes, at de lægemiddelmetaboliserende enzymer ikke er fuldt udviklede hos unge rotter. Der blev ikke konstateret behandlingsrelateret mortalitet hos unge rotter, der fik en dosis på 1 000 mg/kg darunavir (enkeldosis) i en alder på 26 dage eller en dosis på 500 mg/kg (gentagen dosis) i alderen fra 23 til 50 dage, og eksponeringen og toksicitetsprofilen var sammenlignelige med dem, der blev observeret hos voksne rotter.

På grund af usikkerheden omkring udviklingshastigheden af den humane blod-hjerne-barriere og leverenzym bør PREZISTA plus lavdosis ritonavir ikke bruges til pædiatriske patienter under 3 år.

Darunavir er blevet vurderet for karcinogent potentiale ved oral tvangsfodring af mus og rotter i op til 104 uger. Daglige doser på 150, 450 og 1 000 mg/kg blev administreret til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg blev administreret til rotter. Dosisrelaterede stigninger i incidensen af hepatocellulære adenomer og karcinomer blev observeret hos både hanner og hunner af begge arter. Follikelcylindroadenomer i skjoldbruskkirtlen blev observeret hos hanrotter. Administration af darunavir forårsagede ikke en statistisk signifikant stigning i incidensen af andre benigne eller maligne neoplasmer hos mus eller rotter. De observerede hepatocellulære tumorer og tumorer i skjoldbruskkirtlen hos gnave anses for at være af begrænset relevans for mennesker. Gentagen administration af darunavir til rotter forårsagede induktion af mikrosomale enzymer i leveren og øgede eliminationen af skjoldbruskkirtelhormoner, som prædisponerer rotter, men ikke mennesker, for neoplasmer i skjoldbruskkirtlen. Ved de højeste af de testede doser var den systemiske eksponering (baseret på AUC) for darunavir mellem 0,4- og 0,7-fold (mus) og 0,7- og 1-fold (rotter), sammenlignet med den, der blev observeret hos mennesker ved de anbefalede terapeutiske doser.

Efter 2 års administration af darunavir ved en eksponering på niveau med eller under den humane eksponering blev der observeret nyreændringer hos mus (nefrose) og rotter (kronisk progressiv nefropati).

Darunavir var ikke mutagen eller genotoksisk i et sæt *in vitro*- og *in vivo*-analyser, herunder bakteriel revers mutation (Ames), kromosomafvigelse i humane lymfocytter og *in vivo* mikronukleustest hos mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hydroxypropylcellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Carmellosenatrium
Citronsyremonohydrat
Sucralose
"Jordbær med fløde" aroma
Aroma til smagskorrektur
Natriummethylparahydroxybenzoat (E219)
Saltsyre (til justering af pH)
Renset vand.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Må ikke udsættes for høje temperaturer.
Opbevares i den originale beholder.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet flerdosisglasflaske til 200 ml suspension med polypropylenprop foret med lavdensitetspolypropylen (LDPE) og vedlagt en 6 ml doseringssprøjte med målestreger for hver 0,2 ml. Flaskehalsen udfyldes af en LDPE-indsats til placering af doseringssprøjten.

PREZISTA oral suspension fås i pakninger med en flaske.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ryst flasken kraftigt før hver dosisafmåling. Den medfølgende sprøjtebør ikke anvendes til andre lægemidler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/06/380/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. februar 2007

Dato for seneste fornyelse: 19. september 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.