

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 400 mg tabletter, filmdrasjerte
PREZISTA 800 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg darunavir (som etanolat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,834 mg paraoransje FCF (E110).

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg darunavir (som etanolat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Lys oransje, 19,1 mm ovalt formet tablett, med "400MG" nedfelt på én side av tablett og "TMC" på den andre siden.

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Mørkerød, 20,0 mm ovalt formet tablett, med "800" nedfelt på én side av tablett og "T" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

PREZISTA administrert samtidig med lav dose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av pasienter med humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon.

PREZISTA administrert samtidig med kobicistat er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (12 år og eldre, som veier minst 40 kg) (se pkt. 4.2).

PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå egnede doseringer til behandling av hiv-1-infeksjoner hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 år og med minst 40 kg kroppsvekt som er:

- naive for antiretroviral behandling (ART) (se pkt. 4.2).
- ART-erfarne uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$. Når det vurderes å sette i gang behandling med PREZISTA hos slike ART-erfarne pasienter, bør genotypetesting være rettleiende for bruk av PREZISTA (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hiv-infeksjon. Etter at behandlingen med PREZISTA er påbegynt, skal pasienten informeres om å ikke endre doseringen, doseringsform eller avbryte behandlingen uten å ha diskutert med helsepersonell.

Interaksjonsprofilen til darunavir avhenger av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Darunavir kan derfor ha forskjellige kontraindikasjoner og anbefalinger vedrørende legemidler som brukes samtidig avhengig av om forbindelsen forsterkes med ritonavir eller kobicistat (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Dosering

PREZISTA må alltid gis oralt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatomtalen for kobicistat eller ritonavir må derfor leses før behandling med PREZISTA igangsettes. Kobicistat er ikke indisert til bruk i regimer som gis to ganger daglig eller til bruk i den pediatriske populasjonen under 12 år som veier mindre enn 40 kg.

PREZISTA er også tilgjengelig som mikstur, suspensjon for pasienter som ikke kan svelge PREZISTA tabletter (se preparatomtalen til PREZISTA mikstur, suspensjon).

ART-naive voksne pasienter

Anbefalt PREZISTA-dose er 800 mg én gang daglig, tatt sammen med kobicistat 150 mg én gang daglig eller ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid. PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

ART-erfarne voksne pasienter

Anbefalt dosering er som følger:

- Hos ART-erfarne pasienter uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.1) kan det benyttes 800 mg én gang daglig, tatt sammen med kobicistat 150 mg én gang daglig eller ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid. PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.
- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1-genotypetesting ikke er tilgjengelig, er anbefalt PREZISTA-dose 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig, i forbindelse med måltid. Se preparatomtale for PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon, 75 mg, 150 mg eller 600 mg tabletter.

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

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 40 kg)

Anbefalt PREZISTA-dose er 800 mg en gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig i forbindelse med et måltid eller 800 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig i forbindelse med et måltid (hos ungdom 12 år og eldre). PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 800 mg. Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med PREZISTA hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

ART-erfarne pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 40 kg)

Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med PREZISTA hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Følgende dosering anbefales:

- Hos ART-erfarne pasienter uten DRV-RAMs* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.1), kan PREZISTA 800 mg én gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg én gang daglig i forbindelse med måltid eller 800 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig i forbindelse med et måltid (hos ungdom 12 år og eldre), benyttes. PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 800 mg. Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med PREZISTA hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.
- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1 genotyping ikke er tilgjengelig, se preparatomtale for PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon og PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter.

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

Råd ved glemte doser

Hvis en manglende dose med PREZISTA og/eller kobicistat eller ritonavir én gang daglig oppdages innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med PREZISTA og kobicistat eller ritonavir sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette ble oppdaget senere enn 12 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør den manglende dosen ikke tas og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

Denne rettleidingen er basert på darunavirs halveringstid i nærvær av kobicistat eller ritonavir og det anbefalte doseringsintervallet på ca. 24 timer.

Hvis en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av legemidlet, skal en ny dose PREZISTA med kobicistat eller ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis en pasient kaster opp senere enn 4 timer etter inntak av legemidlet, trenger ikke pasienten ta en ny dose PREZISTA med kobicistat eller ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Spesielle grupper

Eldre personer

Begrenset informasjon er tilgjengelig for denne populasjonen og PREZISTA skal derfor brukes med forsiktighet i denne aldersgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Darunavir metaboliseres av det hepatiske systemet. Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon. PREZISTA bør imidlertid brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Det finnes ikke farmakokinetiske data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon kan føre til økt eksponering av darunavir og forverring av sikkerhetsprofilen. PREZISTA må derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) (se pkt 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Kobicistat er ikke undersøkt hos dialysepasienter, og det kan derfor ikke gis noen anbefalinger vedrørende bruk av darunavir/kobicistat hos disse pasientene.

Kobicistat hemmer tubulær sekresjon av kreatinin og kan gi en liten økning i serumkreatinin og en liten reduksjon i kreatininclearance. Bruk av kreatininclearance som estimat for nyrekapasitet kan derfor være villedende. Behandling med kobicistat som farmakokinetisk forsterker for darunavir bør derfor ikke innledes hos pasienter med kreatininclearance under 70 ml/min, dersom et legemiddel som gis samtidig krever dosejustering basert på kreatininclearance: f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoprosil (som fumarat, fosfat eller suksinat) eller adefovirdipivoksil.

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Pediatrisk populasjon

PREZISTA bør ikke brukes til barn

- under 3 år grunnet forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.4 og 5.3) eller
- med kroppsvekt under 15 kg da dosen for denne populasjonen ikke er fastslått hos et tilstrekkelig antall pasienter (se pkt. 5.1).

PREZISTA tatt sammen med kobicistat skal ikke brukes til barn i alderen 3 til 11 år som veier < 40 kg, da dosen av kobicistat som skal brukes hos disse barna ikke har blitt fastslått (se pkt. 4.4 og 5.3).

PREZISTA 400 og 800 mg tabletter er ikke egnet for denne pasientgruppen. Andre legemiddelformer er tilgjengelige, se preparatomtale for PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg og 100 mg/ml mikstur suspensjon.

Graviditet og postpartum

Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir under graviditet og postpartum.

PREZISTA/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet medførte lav darunavireksponering (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med PREZISTA/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med PREZISTA/kobicistat skal bytte till et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6). PREZISTA/ritonavir kan vurderes som et alternativ.

Administrasjonsmåte

Pasienter bør instrueres til å ta PREZISTA sammen med kobicistat eller lavdose ritonavir innen 30 minutter etter et avsluttet måltid. Type mat påvirker ikke darunavireksponering (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunksjon.

Samtidig behandling med følgende legemidler på grunn av forventet reduksjon i plasmakonsentrasjoner av darunavir, ritonavir og kobicistat samt faren for tap av terapeutisk effekt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat:

- Kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).
- Sterke CYP3A-inducere, som rifampicin og naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*). Samtidig bruk forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir, ritonavir og kobicistat, noe som kan medføre tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gjelder darunavir forsterket med kobicistat, ikke forsterket med ritonavir:

- Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon enn darunavir forsterket med ritonavir. Samtidig bruk av sterke CYP3A-inducere er kontraindisert, da disse kan redusere eksponeringen av kobicistat og darunavir og medføre tap av terapeutisk effekt. Sterke CYP3A-inducere inkluderer f.eks. karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat hemmer eliminering av virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance, noe som medfører økt eksponering av legemidlet som gis samtidig. Samtidig behandling med slike legemidler som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner er derfor kontraindisert (gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)

- triazolam, midazolam administrert oralt (for forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil - brukt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- tikagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Regelmessig vurdering av virologisk respons anbefales. Resistenstesting bør foretas ved manglende eller tap av virologisk respons.

PREZISTA 400 mg eller 800 mg må alltid gis oralt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.2). Preparatomtalen for kobicistat eller ritonavir må derfor leses før behandling med PREZISTA igangsettes.

Økning av ritonavirdosen ut over den som anbefales i pkt. 4.2, påvirket ikke darunavirkonsentrasjoner nevneverdig. Det anbefales ikke å endre dosen av kobicistat eller ritonavir.

Darunavir binder seg hovedsakelig til surt α_1 -glykoprotein. Denne proteinbindingen er konsentrasjonsavhengig og indikativ for metningsgrad av bindingen. Det kan derfor ikke utelukkes at det skjer en proteinfortrengning av legemidler som i høy grad er bundet til surt α_1 -glykoprotein (se pkt. 4.5).

ART-erfarne pasienter – dosering én gang daglig

PREZISTA brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA $\geq 100\,000$ kopier/ml eller CD4+ celltall < 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.2). Kombinasjon med annen optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) enn ≥ 2 NRTIs er ikke undersøkt hos denne populasjonen. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

PREZISTA anbefales ikke til pediatriske pasienter under 3 år eller med kroppsvekt under 15 kg (se pkt. 4.2 og 5.3).

Graviditet

PREZISTA/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen. Det bør utvises forsiktighet hos gravide kvinner som samtidig bruker andre legemidler som kan redusere darunavireksponeringen ytterligere (se pkt. 4.5 og 5.2).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig i andre og tredje trimester er vist å medføre lav darunavireksponering, med en reduksjon på ca. 90 % i C_{\min} -nivå (se pkt. 5.2). Kobicistatnivået faller og gir ikke nødvendigvis tilstrekkelig forsterking. Den betydelige reduksjonen i darunavireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for overføring av hiv-infeksjon fra mor til barn. Behandling med PREZISTA/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet og kvinner som blir gravide under behandling med PREZISTA/kobicistat skal bytte et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6). PREZISTA gitt med en lav dose ritonavir kan vurderes som et alternativ.

Eldre

På grunn av begrenset erfaring med PREZISTA hos pasienter ≥ 65 år, bør man være forsiktig med å bruke PREZISTA hos eldre. Økt forekomst av nedsatt leverfunksjon og annen samtidig sykdom og behandling hos denne aldersgruppen bør tas i betraktning (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlige hudreaksjoner

I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n=3063) er det rapportert alvorlige hudreaksjoner, som kan ledsages av feber og/eller transaminaseøkninger, hos 0,4 % av pasientene.

DRESS (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %), og toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose er rapportert etter markedsføring. PREZISTA skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan bl.a. omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

Utslett forekom oftere hos behandlingserfarne pasienter som fikk PREZISTA/ritonavir + raltegravir enn hos pasienter som fikk PREZISTA/ritonavir uten raltegravir eller raltegravir uten PREZISTA (se pkt. 4.8).

Darunavir inneholder en sulfonamid. PREZISTA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent sulfonamidallergi.

Levertoksisitet

Legemiddelindusert hepatitt (f.eks. akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt) er rapportert med PREZISTA. I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n=3063) ble hepatitt rapportert hos 0,5 % av pasientene som fikk antiretroviral kombinasjonsbehandling med PREZISTA/ritonavir. Pasienter med underliggende nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt B eller C, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. I tilfeller der hepatitt B eller C også behandles med antivirale midler, bør relevant produktinformasjon for disse legemidlene konsulteres.

Relevante laboratorieprøver bør tas før oppstart av behandling med PREZISTA brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir, og pasienter bør overvåkes under behandling. Økt ASAT/ALAT-måling bør vurderes hos pasienter med underliggende kronisk hepatitt, cirrhose og pasienter med transaminaseøkning før behandlingsstart, spesielt de første månedene med behandling med PREZISTA brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir.

Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkludert klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som tretthet, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever, hepatomegali) hos pasienter som bruker PREZISTA brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir, bør midlertidig eller permanent seponering vurderes omgående.

Pasienter med annen samtidig sykdom

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av PREZISTA er ikke avklart hos pasienter med alvorlig leversykdom og PREZISTA er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av økning i plasmakonsentrasjonen av ubundet darunavir bør PREZISTA brukes med forsiktighet hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer kreves for darunavir/ritonavir hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi darunavir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem. Det kreves derfor ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Kobicistat er ikke undersøkt hos dialysepasienter, og det kan derfor ikke gis noen anbefalinger vedrørende bruk av darunavir/kobicistat hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Kobicistat reduserer estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. Dette bør tas hensyn til dersom darunavir gis sammen med kobicistat til pasienter hvor estimert kreatininclearance brukes til å justere dosen av legemidler som gis samtidig (se pkt. 4.2 og preparatomtalen for kobicistat).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastslå om samtidig bruk av tenofoviridisoproksil og kobicistat er forbundet med en større risiko for nyrebivirkninger sammenlignet med regimer som omfatter tenofoviridisoproksil uten kobicistat.

Pasienter med hemofili

Økt blødning er rapportert, inkludert spontane hudhematomer og hemartrose hos proteasehemmer-behandlede pasienter med hemofili type A og B. Hos noen pasienter ble det gitt ekstra faktor VIII. Hos mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandling med proteasehemmere eller behandling ble reintrodusert hvis den var blitt avbrutt. En kausal sammenheng er foreslått, til tross for at virkningsmekanismen ikke er avklart. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på faren for økt blødning.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langsiktig eksponering for kombinert antiretroviral behandling (CART) selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkluderer kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de har verkende og smertefulle ledd, stive ledd, eller har vanskelig for å bevege seg.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt som skal begynne med kombinert antiretroviral behandling (CART), kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert innen de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med PREZISTA gitt samtidig med en lav dose ritonavir.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Legemiddelinteraksjoner

Flere av interaksjonsstudiene har blitt utført med darunavir i lavere doser enn anbefalt. Effektene på legemidler som administreres samtidig kan dermed være underestimerte, og klinisk overvåking av sikkerhet kan være indisert. For fullstendig informasjon om interaksjoner med andre legemidler, se pkt. 4.5.

Farmakokinetisk forsterker og legemidler som brukes samtidig

Darunavir har forskjellige interaksjonsprofiler avhengig av om forbindelsen forsterkes med ritonavir eller kobicistat:

- Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon: samtidig bruk av darunavir/kobicistat og sterke CYP3A-inducere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), og samtidig bruk av moderate CYP3A-inducere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Bruk av darunavir/ritonavir eller darunavir/kobicistat samtidig med sterke CYP3A-inducere, som lopinavir/ritonavir, rifampicin eller naturlegemidler som inneholder johannesurt, *Hypericum perforatum*, er kontraindisert (se pkt. 4.5).

- I motsetning til ritonavir har kobicistat ingen induserende effekt på enzymer eller transportproteiner (se pkt. 4.5). Ved bytte fra ritonavir til kobicistat som farmakoforsterker, kreves forsiktighet de to første behandlingssukene med darunavir/kobicistat, spesielt dersom dosen av legemidler som gis samtidig har blitt titrert eller justert mens ritonavir ble brukt som farmakoforsterker. En dosereduksjon av legemidlet som gis samtidig kan være nødvendig i slike tilfeller.

Efavirenz i kombinasjon med forsterket PREZISTA kan medføre suboptimal darunavir C_{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med PREZISTA, bør doseringen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Se preparatomtaler for PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter (se pkt. 4.5).

Livstruende og fatale legemiddelinteraksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke hemmere av CYP3A- og P-glycoprotein (P-gp) (se pkt. 4.3 og 4.5).

PREZISTA 400 mg tabletter inneholder paraoransje FCF (E110) som kan forårsake en allergisk reaksjon.

PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsprofilen til darunavir kan variere avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Anbefalingene som gis vedrørende samtidig bruk av darunavir og andre legemidler kan derfor variere avhengig av om darunavir forsterkes med ritonavir eller kobicistat (se pkt. 4.3 og 4.4), og det kreves også forsiktighet i starten av behandlingen ved bytte fra ritonavir til kobicistat som farmakoforsterker (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker darunavireksponering (ritonavir som farmakoforsterker)

Darunavir og ritonavir metaboliseres av CYP3A. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke clearance av darunavir og ritonavir og føre til lavere plasmakonsentrasjoner av disse forbindelsene og følgelig av darunavir, noe som medfører tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens (se pkt. 4.3 og 4.4). CYP3A-inducere som er kontraindisert omfatter rifampicin, johannesurt og lopinavir.

Bruk av darunavir og ritonavir samtidig med andre legemidler som hemmer CYP3A, kan senke clearance av darunavir og ritonavir og føre til økte plasmakonsentrasjoner av darunavir og ritonavir. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere er ikke anbefalt og forsiktighet er påkrevd. Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under (f.eks. indinavir, antimykotika av azoltypen, som klotrimazol).

Legemidler som påvirker darunavireksponering (kobicistat som farmakoforsterker)

Darunavir og kobicistat metaboliseres av CYP3A, og samtidig bruk av CYP3A-inducere kan derfor medføre subterapeutisk plasmaeksponering av darunavir. Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon enn ritonavirforsterket darunavir: samtidig bruk av darunavir/kobicistat og legemidler som er sterke CYP3A-inducere (f.eks. johannesurt, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av darunavir/kobicistat og svake til moderate CYP3A-inducere (f.eks. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason og bosentan) er ikke anbefalt (se interaksjonstabell under).

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere gjelder samme anbefalinger uavhengig av om darunavir er forsterket med ritonavir eller med kobicistat (se avsnitt over).

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med ritonavir

Darunavir og ritonavir hemmer CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Samtidig bruk av darunavir/ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A og/eller CYP2D6 eller transporteres av P-gp

kan føre til økt systemisk eksponering av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger.

Darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir må ikke kombineres med legemidler som er sterkt avhengig av CYP3A for clearance, og som ved økt systemisk eksponering forbindes med alvorlige og/eller livstruende hendelser (smalt terapeutisk vindu) (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av forsterket darunavir og legemidler som har aktiv(e) metabolitt(er) dannet via CYP3A kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av disse aktive metabolittene, noe som igjen kan medføre tap av deres terapeutiske effekt (se interaksjonstabellen under).

Den totale farmakokinetiske forsterkningseffekten av ritonavir utgjorde en ca. 14 ganger økning i systemisk eksponering av darunavir etter inntak av én enkelt oral dose på 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig. Darunavir må derfor bare brukes i kombinasjon med en farmakokinetisk forsterker (se pkt. 4.4 og 5.2).

En klinisk studie hvor en blanding av legemidler som metaboliseres av cytokromene CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 ble benyttet, viste en økning i CYP2C9- og CYP2C19-aktivitet og en hemming av CYP2D6-aktivitet ved tilstedeværelse av darunavir/ritonavir. Dette kan tilskrives tilstedeværelsen av lavdose ritonavir. Samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6 (som flekainid, propafenon, metoprolol) kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C9 (som warfarin) og CYP2C19 (som metadon) kan føre til lavere systemisk eksponering av slike legemidler, noe som kan redusere eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Selv om effektene på CYP2C8 kun er studert *in vitro*, kan samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C8 (som paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) redusere den systemiske eksponeringen av slike legemidler, noe som kan redusere eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Ritonavir hemmer transportproteinene P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3, og samtidig bruk av substrater for disse transportproteinene kan medføre økte plasmakonsentrasjoner av disse forbindelsene (f.eks. dabigatraneteksilat, digoksin, statiner og bosentan, se interaksjonstabellen under).

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med kobicistat

Anbefalingene for darunavir forsterket med ritonavir tilsvarende anbefalingene for darunavir forsterket med kobicistat med hensyn til substrater for CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3 (se kontraindikasjonene og anbefalingene i avsnittet over). Kobicistat 150 mg gitt sammen med darunavir 800 mg én gang daglig øker darunavirs farmakokinetiske parametre på tilsvarende måte som ritonavir (se pkt. 5.2).

I motsetning til ritonavir induserer ikke kobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. For ytterligere informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Interaksjonstabell

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Flere av interaksjonsstudiene (indikert med # i tabellen under) er utført ved lavere darunavirdoser enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering). Effektene på legemidler tatt samtidig kan derfor være underestimert og klinisk monitorering av sikkerhet kan være nødvendig.

Interaksjonsprofilen til darunavir er avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Darunavir kan derfor ha forskjellige anbefalinger for legemidler som brukes samtidig avhengig av om darunavir forsterkes med ritonavir eller kobicistat. Ingen av interaksjonsstudiene presentert i tabellen har blitt utført med darunavir forsterket med kobicistat.

Samme anbefalinger gjelder, hvis ikke annet er spesifisert. For ytterligere informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Interaksjoner mellom darunavir/ritonavir og antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er oppført i tabellen under. For hver farmakokinetikkparameter er pilens retning basert på om 90 % av konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittet er innenfor (\leftrightarrow), under (\downarrow) eller over (\uparrow) 80-125 % variasjonsbredden. (ikke bestemt som "ND" (not determined))

I tabellen under er spesifikk farmakokinetisk forsterker spesifisert når anbefalingene er forskjellige. Når anbefalingene er like for PREZISTA gitt sammen med en lav dose ritonavir eller kobicistat, brukes betegnelsen "forsterket PREZISTA".

Eksempler på legemiddelinteraksjoner i listen under er ikke fullstendig. Derfor bør preparatomtalen for hver legemiddelsubstans som administreres samtidig med PREZISTA konsulteres for informasjon relatert til metabolisme, interaksjonsveier, potensielle risiki, og spesifikke forholdsregler for samtidig administrasjon.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Integraseoverføringshemmere		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22 % dolutegravir C_{24h} \downarrow 38 % dolutegravir C_{max} \downarrow 11 % darunavir \leftrightarrow * * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata	Forsterket PREZISTA og dolutegravir kan brukes uten dosejustering.
Raltegravir	Noen kliniske studier indikerer at raltegravir kan medføre en liten reduksjon i darunavirs plasmakonsentrasjon.	På det nåværende tidspunkt synes raltegravirs påvirkning av darunavirs plasmakonsentrasjon ikke å være klinisk relevant. Forsterket PREZISTA og raltegravir kan brukes uten dosejustering.
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC \downarrow 9 % didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} \downarrow 16 % darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C_{min} \leftrightarrow darunavir C_{max} \leftrightarrow	Kombinasjonen av forsterket PREZISTA og didanosin kan brukes uten dosejustering. Didanosin skal administreres på tom mage, så det skal derfor gis 1 time før eller 2 timer etter forsterket PREZISTA gitt med mat.
Tenofoviridisoprosil 245 mg én gang daglig [†]	tenofovir AUC \uparrow 22 % tenofovir C_{min} \uparrow 37 % tenofovir C_{max} \uparrow 24 % # darunavir AUC \uparrow 21 % # darunavir C_{min} \uparrow 24 % # darunavir C_{max} \uparrow 16 % (\uparrow tenofovir fra effekt på MDR-1-transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når forsterket PREZISTA gis i kombinasjon med tenofoviridisoprosil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler. PREZISTA gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av tenofoviridisoprosil.
Emtricitabin/tenofovir- alafenamid	Tenofovir-alafenamid \leftrightarrow Tenofovir \uparrow	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofovir-alafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med forsterket PREZISTA.

Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med forsterket PREZISTA.	Forsterket PREZISTA kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering. PREZISTA gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av emtricitabin eller lamivudin.
Ikke-nukleo(s/t)id revers transkriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig	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-hemming) (↓ darunavir fra CYP3A-induksjon)	Økt eksponering av efavirenz etter inntak av efavirenz og PREZISTA med en lav dose ritonavir kan føre til toksiske effekter på sentralnervesystemet og klinisk monitorering kan være nødvendig. Efavirenz i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir, bør doseringen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4). Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg to ganger daglig	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C _{min} ↓ 49 % etravirin C _{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	PREZISTA med en lav dose ritonavir og etravirin 200 mg to ganger daglig kan brukes uten dosejustering. Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Nevirapin 200 mg to ganger daglig	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C _{min} ↑ 47 % nevirapin C _{max} ↑ 18 % # darunavir: konsentrasjoner var i samsvar med historiske data (↑ nevirapin fra CYP3A-hemming)	PREZISTA med en lav dose ritonavir og nevirapin kan brukes uten dosejusteringer. Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Rilpivirin 150 mg én gang daglig	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔	Forsterket PREZISTA og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.

Hiv-Proteasehemmere –(PI)–uten samtidig administrering av en lav dose ritonavir †		
<p>Atazanavir 300 mg én gang daglig</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑52 % atazanavir C_{max} ↓11 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: sammenligning av atazanavir/ritonavir 300/100 mg. én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig</p>	<p>PREZISTA med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer.</p> <p>PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg to ganger daglig</p>	<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 av indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig</p>	<p>Ved samtidig bruk med PREZISTA og en lav dose ritonavir, kan det være nødvendig å justere dosen av indinavir fra 800 mg to ganger daglig til 600 mg to ganger daglig i tilfelle intoleranse.</p> <p>PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).</p>
<p>Sakinavir 1000 mg to ganger daglig</p>	<p># darunavir AUC ↓ 26 % # darunavir C_{min} ↓ 42 % # darunavir C_{max} ↓ 17 % # sakinavir AUC ↓ 6 % # sakinavir C_{min} ↓ 18 % # sakinavir C_{max} ↓ 6 %</p> <p>Sakinavir: sammenligning av sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig vs. sakinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med sakinavir 1000 mg to ganger daglig</p>	<p>Det anbefales ikke å kombinere PREZISTA og en lav dose ritonavir med sakinavir.</p> <p>PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).</p>

Hiv-Proteasehemmere (PIs) – gitt sammen med en lav dose ritonavir[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C _{min} ↑ 23 % lopinavir C _{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % [‡] darunavir C _{min} ↓ 51 % [‡] darunavir C _{max} ↓ 21 % [‡]	På grunn av en reduksjon i eksponeringen (AUC) for darunavir på 40 % er ikke hensiktsmessige doser av kombinasjonen fastslått. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13 % lopinavir C _{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C _{min} ↓ 55 % darunavir C _{max} ↓ 21 % [‡] basert på verdier som ikke er dose-normaliserte	
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg to ganger daglig	maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129 % darunavir/ritonavir konsentrasjonene var i overensstemmelse med tidligere data.	Dosen av maraviroc bør være 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med forsterket PREZISTA.
α1-ADRENORESEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Basert på teoretiske vurderinger forventes PREZISTA å øke plasmakonsentrasjonen av alfuzosin. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøkt. Alfentanils metabolisme medieres av CYP3A, og kan dermed hemmes av forsterket PREZISTA.	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåking av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming.
MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Forsiktighet er påkrevd og monitorering av terapeutisk konsentrasjon, hvis mulig, anbefales for disse antiarytmika ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA.
Amiodaron Bepriidil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Samtidig administrasjon av forsterket PREZISTA og amiodaron, bepriidil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Digoksin 0,4 mg enkeltdose	digoksin AUC ↑ 61 % digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29 % (↑ digoksin fra en mulig hemming av P-gp)	Siden digoksin har et smalt terapeutisk vindu, anbefales lavest mulig startdose digoksin i de tilfeller der digoksin gis samtidig til pasienter som får behandling med forsterket PREZISTA. Digoksindosen bør titreres forsiktig for å få den ønskede kliniske effekten mens pasientens totale kliniske tilstand vurderes.

ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	klaritromycin AUC ↑ 57 % klaritromycin C _{min} ↑ 174 % klaritromycin C _{max} ↑ 26 % # darunavir AUC ↓ 13 % # darunavir C _{min} ↑ 1 % # darunavir C _{max} ↓ 17 % 14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med PREZISTA/ritonavir. (↑ klaritromycin pga. CYP3A-hemming og mulig P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin gis samtidig med forsterket PREZISTA. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtale for klaritromycin vedrørende anbefalt dose.
ANTIKOAGULANTIA/PLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Apiksaban Rivaroksaban	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse antikoagulantia kan øke konsentrasjoner av antikoagulanten. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C _{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C _{max} ↑ 22 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C _{max} ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C _{max} ↑ 99 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering og/eller dosereduksjon av DOAK bør vurderes når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med PREZISTA/ritonavir. Darunavir/kobicistat: Klinisk monitorering og dosereduksjon er nødvendig når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med PREZISTA/kobicistat.
Tikagrelor	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket PREZISTA og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoproteinemming).	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket PREZISTA forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjons-hemmende aktivitet.	Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshekkere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med forsterket PREZISTA.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med forsterket PREZISTA.

ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker. (induksjon av CYP450 enzymer)	PREZISTA gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene. Bruk av disse legemidlene sammen med PREZISTA/kobicistat er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Karbamazepin 200 mg to ganger daglig	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C _{min} ↑ 54 % karbamazepin C _{max} ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15 % darunavir C _{max} ↔	Dosejustering anbefales ikke for PREZISTA/ritonavir. Dersom det er behov for å kombinere PREZISTA/ritonavir og karbamazepin bør pasientene monitoreres for mulige karbamazepinrelaterte bivirkninger. Karbamazepinkonsentrasjonene bør monitoreres og dosen bør titreres for å oppnå adekvat respons. Basert på funnene kan det være nødvendig å redusere karbamazepindosen med 25 % til 50 % ved samtidig bruk av PREZISTA/ritonavir. Bruk av karbamazepin sammen med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klonazepam	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og klonazepam kan øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA med klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroksetin 20 mg én gang daglig Sertralin 50 mg én gang daglig Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C _{min} ↓ 37 % paroksetin C _{max} ↓ 36 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C _{min} ↓ 49 % sertralin C _{max} ↓ 44 % # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6 % # darunavir C _{max} ↔ I motsetning til disse data for PREZISTA/ritonavir, kan PREZISTA/kobicistat øke plasmakonsentrasjoner av disse antidepressiva (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming). Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse antidepressiva kan øke konsentrasjoner av antidepressivumet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Hvis antidepressiva gis samtidig med forsterket PREZISTA, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. I tillegg bør pasienter som står på en stabil dose av disse antidepressiva og som begynner behandling med forsterket PREZISTA monitoreres for antidepressiv respons. Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.

ANTIDIABETIKA		
Metformin	Ikke undersøkt. Basert på teoretiske vurderinger forventes PREZISTA gitt sammen med kobicistat å øke plasmakonsentrasjonen av metformin. (MATE1-hemming)	Tett pasientoppfølging og dosejustering av metformin anbefales hos pasienter som tar PREZISTA sammen med kobicistat. (gjelder ikke PREZISTA gitt sammen med ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket PREZISTA er kontraindisert.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ikke undersøkt. Ritonavir kan senke vorikonazolplasmakonsentrasjoner. (induksjon av CYP450 enzymer) Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller reduseres ved samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med kobicistat. (hemming av CYP450-enzymene)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med forsterket PREZISTA bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/ eller P-gp-hemming) Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol og forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)	Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin og forsterket PREZISTA kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med forsterket PREZISTA er nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin gitt sammen med forsterket PREZISTA kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C _{min} ↔ artemeter 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} ↔	Kombinasjonen av forsterket PREZISTA og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.

ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke inducere av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450-enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	Kombinasjon av rifapentin og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt. Samtidig bruk av rifampicin og forsterket PREZISTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg én gang hver andre dag	<p>rifabutin AUC^{**} ↑ 55 % rifabutin C_{min}^{**} ↑ ND rifabutin C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C_{min} ↑ 68 % darunavir C_{max} ↑ 39 % ** summen av de aktive delene av rifabutin (modersubstansen + 25-<i>O</i>-desacetylmetylmetabolitten)</p> <p>Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25-<i>O</i>-desacetylirifabutin. Videre er AUC til begge de aktive delene av rifabutin (modersubstansen og 25-<i>O</i>-desacetylmetylmetabolitten) økt med 1,6 ganger, mens C_{max} forble sammenlignbar. Data for sammenligning med en dose på 150 mg én gang daglig som referansedose mangler.</p> <p>(Rifabutin er en inducer og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når PREZISTA/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).</p>	<p>En dosereduksjon av rifabutin på 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg én gang hver andre dag) og økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som får kombinasjonen med PREZISTA gitt sammen med ritonavir. Ved eventuelle sikkerhetsproblemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av rifabutinkonsentrasjoner vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter. Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til PREZISTA/ritonavir, rettfærdiggjør ikke denne økningen i darunavireksponeringen en dosejustering av PREZISTA/ritonavir. Ut fra farmakokinetikkmodeller er en dosereduksjon på 75 % også relevant for pasienter som får rifabutin i andre doser enn 300 mg/dag.</p> <p>Samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med kobicistat og rifabutin er ikke anbefalt.</p>
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antineoplastiske midlene. (CYP3A-hemming)	Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA, noe som medfører fare for økning av bivirkninger vanligvis forbundet med disse midlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske midlene med forsterket PREZISTA.
Everolimus Irinotekan		Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt.

ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt konsentrasjon av kvetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)	En dosereduksjon kan være nødvendig for disse legemidlene ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).
β-BLOKKERE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse β-blokkerne. (CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA og β-blokkere. En lavere dose av β-blokkeren bør vurderes.
KALSIMUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA kan forventes å medføre økning i plasmakonsentrasjoner av kalsiumantagonister. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene gis samtidig med forsterket PREZISTA.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	Flutikason: i en klinisk studie der ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig ble gitt samtidig med 50 µg intranasal flutikasonpropionat (4 ganger daglig) i 7 dager til friske frivillige, økte konsentrasjoner av flutikasonpropionat i plasma signifikant, mens reelle kortisolnivåer ble redusert med ca. 86 % (90 % konfidensintervall 82- 89 %). Større effekter kan forventes ved inhalering av flutikason. Systemiske effekter av kortikosteroider, som inkluderer Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som får ritonavir og flutikason administrert ved inhalasjon eller intranasalt. Effektene av høy systemisk eksponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer er ukjente. Andre kortikosteroider: interaksjon ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA, med påfølgende redusert serumkonsentrasjon av kortisol.	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres av CYP3A kan øke risikoen for utvikling av systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelene for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasientene overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Alternative kortikosteroider som er mindre avhengige av CYP3A-metabolisme, f.eks. beklometason, bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason kan senke plasmakonsentrasjonen av darunavir. (CYP3A-induksjon)	Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk med forsterket PREZISTA.

ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan og forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjonene av bosentan. Bosentan forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller dets farmakoforsterker. (CYP3A-induksjon)	Ved samtidig bruk av PREZISTA og en lav dose ritonavir bør pasientens toleranse overfor bosentan overvåkes. Samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med kobicistat og bosentan er ikke anbefalt.
HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALIA		
<i>NS3-4A proteasehemmere</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Forsterket PREZISTA kan øke eksponeringen av grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere forsterket PREZISTA sammen med glekaprevir/pibrentasvir.
URTER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Johannesurt er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir eller dets farmakoforsterker. (CYP450-induksjon)	Forsterket PREZISTA må ikke gis samtidig med produkter som inneholder johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med johannesurt.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med forsterket PREZISTA. (CYP3A-hemming)	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin eller simvastatin kan føre til myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA med lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt 4.3).
Atorvastatin 10 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 ganger atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 ganger # darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290 % ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319 % ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av atorvastatin samtidig med forsterket PREZISTA er ønskelig, anbefales det å begynne med en atorvastatindose på 10 mg én gang daglig. En gradvis økning av atorvastatindosen kan tilpasses ut fra den kliniske responsen.
Pravastatin 40 mg enkeltdose	pravastatin AUC ↑ 81 % [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63 % [¶] en opp til 5 ganger økning ble sett hos en begrenset undergruppe av pasienter	Når administrasjon av pravastatin samtidig med forsterket PREZISTA er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose pravastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.

Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48 % rosuvastatin C _{max} ↑ 144 % basert på publiserte data med darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93 % [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med forsterket PREZISTA er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes forsterket PREZISTA å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Forsterket PREZISTA kan gis samtidig med H ₂ -reseptor-antagonister uten dosejusteringer.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med forsterket PREZISTA. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol og forsterket PREZISTA anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 15 % R(-) metadon C _{max} ↓ 24 % PREZISTA/kobicistat forventes derimot å øke metadons plasmakonsentrasjon (se preparatomtale for kobicistat).	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av forsterket PREZISTA initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med justering av metadondosen ved samtidig administrering over lengre tid. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C _{max} ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med forsterket PREZISTA, men omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse analgetika.

ØSTRONGENBASERT PREVENSJON		
<p>Drospirenon Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig)</p> <p>Etinyløstradiol Noretindron 35 µg/1 mg én gang daglig</p>	<p>drospirenon AUC ↑ 58 %[€] drospirenon C_{min} ND[€] drospirenon C_{max} ↑ 15 %[€] etinyløstradiol AUC ↓ 30 %[€] etinyløstradiol C_{min} ND[€] etinyløstradiol C_{max} ↓ 14 %[€] [€] med darunavir/kobicicistat</p> <p>etinyløstradiol AUC ↓ 44 %^β etinyløstradiol C_{min} ↓ 62 %^β etinyløstradiol C_{max} ↓ 32 %^β noretindron AUC ↓ 14 %^β noretindron C_{min} ↓ 30 %^β noretindron C_{max} ↔^β ^β med darunavir/ritonavir</p>	<p>Når PREZISTA gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen for hyperkalemi.</p> <p>Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med forsterket PREZISTA. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel.</p>
OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket PREZISTA og naloksegol er kontraindisert.
FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) HEMMERE		
<p>Til behandling av erektil dysfunksjon</p> <p>Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>I en interaksjonsstudie[#] ble det observert en sammenlignbar systemisk eksponering for sildenafil for ett enkelt inntak av 100 mg sildenafil alene og etter ett enkelt inntak av 25 mg sildenafil gitt sammen med PREZISTA og en lav dose ritonavir.</p>	<p>Kombinasjon av avanafil og forsterket PREZISTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre PDE-5-hemmere til behandling av erektil dysfunksjon med forsterket PREZISTA. Hvis samtidig bruk av sildenafil, vardenafil eller tadalafil og forsterket PREZISTA er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer.</p>
<p>Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, og forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjonene til sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hemming)</p>	<p>Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med forsterket PREZISTA. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon og forsterket PREZISTA anbefales ikke.</p>
PROTONPUMPEHEMMERE		
<p>Omeprazol 20 mg én gang daglig</p>	<p>[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Forsterket PREZISTA kan bli gitt samtidig med protonpumpehemmere uten dosejustering.</p>

Amming

Det er ukjent om darunavir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Rottestudier har vist at darunavir skilles ut i melk og var toksisk hos avkom ved høye nivåer (1000 mg/kg/dag).

Kvinner bør instrueres til å ikke amme hvis de får PREZISTA, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som dier.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for darunavir. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos rotter som ble behandlet med darunavir (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PREZISTA i kombinasjon med kobicistat eller ritonavir har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid rapportert hos noen pasienter under behandlingsregimer som inkluderer PREZISTA i kombinasjon med kobicistat eller en lav dose ritonavir, og dette bør tas i betraktning når pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner skal vurderes (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I det kliniske utviklingsprogrammet (n=2613 behandlingserfarne forsøkspersoner som startet behandling med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig) fikk 51,3% av forsøkspersonene minst én bivirkning. Total gjennomsnittlig behandlingstid var 95,3 uker. De hyppigste bivirkningene rapportert i kliniske studier og som spontane rapporter er diaré, kvalme, utslett, hodepine og oppkast. De hyppigste alvorlige bivirkningene er akutt nyresvikt, hjerteinfarkt, immunreaktiveringssyndrom, trombocytopeni, osteonekrose, diaré, hepatitt og pyreksi.

I 96-ukers analysen var sikkerhetsprofilen til PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig hos behandlingsnaive forsøkspersoner lik den som ses med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos behandlingserfarne forsøkspersoner, unntatt kvalme som ble observert hyppigere hos behandlingsnaive forsøkspersoner. Dette var hovedsakelig lett kvalme. Det ble ikke påvist nye sikkerhetsfunn i 192-ukers analysen av behandlingsnaive forsøkspersoner hvor gjennomsnittlig behandlingstid med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig var 162,5 uker.

I den kliniske fase III-studien GS-US-216-130 med darunavir/kobicistat (N=313 behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøkspersoner) fikk 66,5 % av forsøkspersonene minst én bivirkning. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 58,4 uker. De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré (28 %), kvalme (23 %) og utslett (16 %). Alvorlige bivirkninger er diabetes mellitus, (legemiddel)overfølsomhet, immunreaktiveringssyndrom, utslett og oppkast.

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvenskategori. Innenfor hver kategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger observert med darunavir/ritonavir i kliniske studier og etter markedsføring.

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
mindre vanlige	herpes simplex
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
mindre vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, anemi, leukopeni
sjeldne	økt eosinofiltall
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom, (legemiddel)overfølsomhet
<i>Endokrine sykdommer</i>	
mindre vanlige	hypotyreose, økning i blodtyreoidea stimulerende hormon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
vanlige	diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
mindre vanlige	urinsyregikt, anoreksi, nedsatt appetitt, redusert vekt, økt vekt, hyperglykemi, insulinresistens, redusert HDL, økt appetitt, polydipsi, økning i blodlaktatdehydrogenase
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
vanlige	søvnløshet
mindre vanlige	depresjon, desorientering, angst, søvnlidelse, unormale drømmer, mareritt, nedsatt libido
sjeldne	forvirring, endret sinnsstemning, rastløshet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
vanlige	hodepine, perifer nevropati, svimmelhet
mindre vanlige	letargi, parestesi, hypestesi, smaksforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, sommolens
sjeldne	synkope, kramper, ageusi, forstyrrelser i søvnrytmen
<i>Øyesykdommer</i>	
mindre vanlige	konjunktival hyperemi, tørre øyne
sjeldne	synsforstyrrelser
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
mindre vanlige	vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>	
mindre vanlige	myokardinfarkt, angina pectoris, forlengelse av QT i elektrokardiogram, takykardi
sjeldne	akutt myokardinfarkt, sinus bradykardi, palpitasjoner
<i>Karsykdommer</i>	
mindre vanlige	hypertensjon, rødming

<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
mindre vanlige	dyspné, hoste, epistakse, halsirritasjon
sjeldne	rennende nese
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
svært vanlige	diaré
vanlige	oppkast, kvalme, abdominalsmerter, økning i blodamylase, dyspepsi, abdominal distensjon, flatulens
mindre vanlige	pankreatitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, aftøs stomatitt, brekninger, munntørrhet, abdominalt ubehag, forstoppelse, økning i lipase, eruktasjon, oral dysestesi
sjeldne	stomatitt, blodig oppkast, keilitt, tørre lepper, belegg på tungen
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
vanlige	økt alaninaminotransferase
mindre vanlige	hepatitt, cytolytisk hepatitt, hepatisk steatose, hepatomegali, økt transaminase, økt aspartataminotransferase, økt blodbilirubin, økning i alkalisk fosfatase i blod, økt gammaglutamyltransferase
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
vanlige	utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst og kløende utslett), kløe
mindre vanlige	angioødem, generelt utslett, allergisk dermatitt, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, alopeci, akne, tørr hud, pigmentering av negler
sjeldne	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitt, seborreisk dermatitt, hudlesjon, xeroderma
ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
mindre vanlige	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvakheter, artralgi, smerte i ekstremiteter, osteoporose, økning i blodkreatinfosfokinase
sjeldne	muskel- og skjelettstivhet, artritt, leddstivhet
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
mindre vanlige	akutt nyresvikt, nyresvikt, nefrolitiasis, økning i blodkreatinin, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturni, pollakisuri
sjeldne	nedsatt renal kreatininclearance
sjeldne	krystallnefropati [§]
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
mindre vanlige	erekttil dysfunksjon, gynekomasti

<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
vanlige	asteni, tretthet
mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmfølelse, irritabilitet, smerter
sjeldne	frysninger, abnorme følelser, xerose

§ Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009), ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av "Regelen om 3".

Bivirkninger observert med darunavir/kobicistat hos voksne pasienter

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
vanlige	(legemiddel) overfølsomhet
mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
vanlige	anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hyperlipidemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
vanlige	unormale drømmer
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
svært vanlige	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
svært vanlige	diaré, kvalme
vanlige	oppkast, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, økte pankreasenzymer
mindre vanlige	akutt pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
vanlige	økte leverenzymer
mindre vanlige	hepatitt*, cytolytisk hepatitt*
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
svært vanlige	utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst, kløende utslett, generelt utslett og allergisk dermatitt)
vanlige	angioødem, kløe, urtikaria
sjeldne	legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*, Stevens-Johnsons syndrom*
ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse*, akutt generalisert eksantematøs pustulose*
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
vanlige	myalgi
mindre vanlige	osteonekrose*
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
sjeldne	krystallnefropati*§

<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
mindre vanlige	gynekomasti*
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
vanlige	tretthet
mindre vanlige	asteni
<i>Undersøkelser</i>	
vanlige	økt blodkreatinin

* disse bivirkningene er ikke rapportert i kliniske studier med darunavir/kobicistat, men er registrert ved behandling med darunavir/ritonavir og kan forventes også med darunavir/kobicistat.

§ Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009), ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av "Regelen om 3".

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett

I kliniske studier var utslett for det meste lett til moderat, forekom oftest de fire første behandlingsukene og avtok ved fortsatt behandling. Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon se advarselen i pkt. 4.4. I en studie med én behandlingsgruppe som undersøkte darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig og andre antiretrovirale legemidler, seponerte 2,2 % av pasientene behandlingen på grunn av utslett.

I det kliniske utviklingsprogrammet med raltegravir hos behandlingserfarne pasienter forekom utslett, uavhengig av årsak, oftere ved behandling med PREZISTA/ritonavir + raltegravir enn med PREZISTA/ritonavir uten raltegravir eller raltegravir uten PREZISTA/ritonavir. Utslett som utprøver vurderte som legemiddelrelatert forekom like ofte. Forekomst av utslett (uavhengig av årsak) justert for eksponering var hhv. 10,9, 4,2 og 3,8 per 100 pasientår, og for legemiddelrelatert utslett hhv. 2,4, 1,1 og 2,3 per 100 pasientår. Utslett sett i kliniske studier var lette til moderate og medførte ikke seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i muskler og skjelett

Økt CK, myalgi, myositt og sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved bruk av proteasehemmere, særlig i kombinasjon med NRTIs.

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering for kombinasjonsbehandling med antiretroviral terapi (CART). Frekvens av denne tilstanden er ukjent (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved start av kombinasjonsbehandlingen (CART), kan det oppstå en betennelsesreaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Blødninger hos pasienter med hemofili

Det er rapportert økning av spontane blødninger hos pasienter med hemofili som får antiretrovirale proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Pediatriisk populasjon

Sikkerhetsvurderingene av PREZISTA med ritonavir for pediatriiske pasienter er basert på 48-ukers analysen av sikkerhetsdata fra tre fase II studier. Følgende pasientpopulasjoner ble evaluert (se pkt. 5.1):

- 80 ART-erfarne hiv-1 infiserte pediatriiske pasienter fra 6 til 17 år og med kroppsvekt på minst 20 kg som fikk PREZISTA tabletter med en lavdose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.
- 21 ART-erfarne hiv-1 infiserte pediatriiske pasienter fra 3 til < 6 år med kroppsvekt på 10 kg til < 20 kg (16 forsøkspersoner fra 15 kg til < 20 kg) som fikk PREZISTA mikstur, suspensjon med lavdose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.
- 12 ART-naive hiv-1 infiserte pediatriiske pasienter fra 12 til 17 år og med kroppsvekt på minst 40 kg som fikk PREZISTA tabletter med lavdose ritonavir én gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos disse pediatriiske pasientene lik den som ble observert hos den voksne populasjonen.

Sikkerhetsvurderingene av PREZISTA med kobicistat for pediatriiske pasienter ble foretatt hos ungdom i alderen 12 til under 18 år, som veide minst 40 kg, i den kliniske studien GS-US-216-0128 (behandlingserfarne, virologisk suppresserte, N=7). Sikkerhetsanalyser av denne studien hos ungdom identifiserte ingen nye forhold vedrørende sikkerhet sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til darunavir og kobicistat hos voksne forsøkspersoner.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Av 1968 behandlingserfarne pasienter som fikk PREZISTA og ritonavir 600/100 mg to ganger daglig, hadde 236 pasienter også hepatitt B eller C. Pasienter med samtidig kronisk viral hepatitt hadde større sannsynlighet for å ha levertransaminaseforhøyninger ved baseline og få behandlingsutløste levertransaminaseforhøyninger enn de uten (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset medisinsk erfaring med akutt overdosering av PREZISTA gitt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir hos mennesker. Enkelt doser opptil 3200 mg darunavir som mikstur alene og opptil 1600 mg av tablettformuleringen av darunavir kombinert med ritonavir, har blitt administrert til friske frivillige uten bivirkninger.

Det finnes ingen spesiell antidot mot overdosering med PREZISTA. Behandling ved overdosering med PREZISTA består av generelle støttetiltak som inkluderer monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Da darunavir er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne virkestoffet i vesentlig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05AE10.

Virkningsmekanisme

Darunavir hemmer den dimeriserende og den katalytiske aktiviteten av hiv-1-protease (K_D på $4,5 \times 10^{12} M$). Den hemmer selektivt spaltning av hiv- kodede Gag-Pol-polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksjose viruspartikler.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir viser aktivitet mot laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv-1 og laboratoriestammer av hiv-2 hos akutt infiserte T-cellelinjer, mononukleære celler i humant perifert blod og humane monocytter/makrofager med median EC_{50} -verdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mot et bredt panel av hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primærisolater med EC_{50} -verdier fra $< 0,1$ til 4,3 nM.

Disse EC_{50} -verdiene er godt under konsentrasjonsområdet for 50 % cellulær toksisitet fra 87 μM til $> 100 \mu M$.

Resistens

In vitro-seleksjon av darunavirresistent virus fra villtype hiv-1 var langvarig (> 3 år). De selekterte virusene kunne ikke vokse i nærvær av darunavirkonsentrasjoner over 400 nM. Virus selektert under disse forholdene og som viste nedsatt følsomhet overfor darunavir (23 til 50 ganger) hadde 2 til 4 aminosyresubstitusjoner i proteasegenet. Utvikling av disse proteasemutasjonene kunne ikke forklare den nedsatte følsomheten overfor darunavir hos de nye virusene i seleksjonseksperimentet.

Kliniske studiedata fra ART-erfarne pasienter (*TITAN*-studien og den sammenslåtte analysen av studiene *POWER* 1, 2 og 3 og *DUET* 1 og 2) viste at virologisk respons på PREZISTA gitt sammen med lavdose ritonavir ble redusert når 3 eller flere darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V og L89V) var tilstede ved baseline eller når disse mutasjonene oppsto under behandling.

Økende baseline darunavir "fold change" i EC_{50} (FC) var assosiert med avtagende virologisk respons. En nedre og øvre klinisk grense på 10 og 40 ble identifisert. Isolater med baseline $FC \leq 10$ er følsomme; isolater med $FC > 10$ til 40 har redusert følsomhet; isolater med $FC > 40$ er resistente (Se Kliniske resultater).

Virusene isolert fra pasienter som fikk PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som opplevde virologisk svikt ved tilbakefall og som var følsomme overfor tipranavir ved baseline, var i de aller fleste tilfellene fortsatt følsomme overfor tipranavir etter behandling.

Lavest andel av utvikling av resistent hiv-virus ses hos ART-naive pasienter som behandles for første gang med darunavir i kombinasjon med andre ART.

Tabellen nedenfor viser utvikling av hiv-1-proteasemutasjoner og tap av følsomhet overfor PIs ved virologisk svikt ved endepunkt i studiene *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN*.

	ARTEMIS Uke 192	ODIN Uke 48		TITAN Uke 48
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N=296	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N=298
Totalt antall av virologisk svikt ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tilbakefall	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Ikke-respondere	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt genotyper som utviklet mutasjoner ^b ved endepunkt, n/N				
Primære (major) PI-mutasjoner	0/43	1/60	0/42	6/28

PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PIs ved endepunkt 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
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ikke-VF-sensurert algoritme basert på hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, unntatt *TITAN* (hiv-1 RNA < 400 kopier/ml)

^b IAS-USA lister

Lav andel av utvikling av resistent hiv-1 virus ble sett hos ART-naive pasienter som ble behandlet for første gang med darunavir/kobicistat én gang daglig i kombinasjon med andre ART, og hos ART-erfarne pasienter uten darunavir RAMs som får darunavir/kobicistat i kombinasjon med andre ART. Tabellen nedenfor viser utvikling av hiv-1-proteasemutasjoner og resistens overfor proteasehemmere ved virologisk svikt ved endepunkt i GS-US-216-130-studien.

	GS-US-216-130 Uke 48	
	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig N=295	Behandlingserfarne darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig N=18
Antall personer med virologisk svikt ^a og genotypedata som utviklet mutasjoner ^b ved endepunkt, n/N		
Primære (major) PI-mutasjoner	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Antall personer med virologisk svikt ^a og fenotypedata som viste resistens overfor PIs ved endepunkt ^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
sakinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a Virologisk svikt ble definert som: aldri hemming: bekreftet hiv-1 RNA < 1 log₁₀ reduksjon fra baseline og ≥ 50 kopier/ml i uke 8; tilbakefall: hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etterfulgt av bekreftet hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml eller bekreftet > 1 log₁₀ hiv-1 RNA-økning fra laveste verdi; seponering med hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml på siste besøk

^b IAS-USA lister

^c I GS-US-216-130 var baseline fenotype ikke tilgjengelig

Kryssresistens

Darunavir FC var mindre enn 10 for 90 % av 3309 kliniske isolater som er resistente mot amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir og/eller tipranavir som viser at virus som er resistent mot de fleste proteasehemmere forblir følsomme overfor darunavir.

Hos pasientene med virologisk svikt i *ARTEMIS*-studien ble det ikke observert kryssresistens med andre proteasehemmere.

Hos pasientene med virologisk svikt i GS-US-216-130-studien ble det ikke observert kryssresistens med andre hiv-proteasehemmere.

Kliniske resultater

Kobicistats effekt som en farmakokinetisk forsterker for darunavir ble undersøkt i en fase I-studie med friske forsøkspersoner som fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg én gang daglig. Darunavirs farmakokinetiske parametre ved steady-state var sammenlignbare

ved forsterkning med kobicistat og ritonavir. For informasjon om kobicistat, se preparatmtalen for kobicistat.

Voksne pasienter

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig gitt sammen med 150 mg kobicistat én gang daglig hos ART-naive og ART-erfarne pasienter

GS-US-216-130 er en åpen fase III-studie med én behandlingsgruppe som undersøker farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir sammen med kobicistat hos 313 hiv-1-infiserte voksne pasienter (295 behandlingsnaive og 18 behandlingserfarne). Disse pasientene fikk darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig og et bakgrunnsregime bestående av 2 aktive NRTIs valgt av utprøver.

Hiv-1-infiserte pasienter som kunne inkluderes i denne studien hadde en genotype ved screening uten darunavir RAMs og med plasma hiv-1 RNA ≥ 1000 kopier/ml. Tabellen under viser effektdata fra 48-ukersanalysen i GS-US-216-130-studien:

Resultater i uke 48	GS-US-216-130		
	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 295	Behandlingserfarne darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 18	Alle forsøkspersoner darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 313
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
gjennomsnittlig hiv-1 RNA log endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
gjennomsnittlig CD4+ celledallsending fra baseline ^b	+174	+102	+170

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Beregning basert på siste observasjon (Last Observation Carried Forward)

Effekt av PREZISTA 800 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig hos ART-naive pasienter

Evidens for effekten av PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig er basert på analyser av 192-ukers data fra den randomiserte, kontrollerte, åpne fase III studien ARTEMIS hos antiretroviralt behandlingsnaive hiv-1 infiserte pasienter. Studien sammenlignet PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig med lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (gitt som to ganger daglig eller én gang daglig). I begge studiearmene brukte man et fast bakgrunnsregime bestående av tenofovir disoproxilfumarat 300 mg én gang daglig og emtricitabin 200 mg én gang daglig.

Tabellen nedenfor viser effektdata fra 48-ukers og 96-ukersanalyse av ARTEMIS-studien:

Resultater	ARTEMIS					
	Uke 48 ^a			Uke 96 ^b		
	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall for differansen)	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall for differansen)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^c Alle pasienter	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 baseline hiv-RNA < 100,000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d

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

^a Data basert på analyser ved uke 48

^b Data basert på analyser ved uke 96

^c Beregning basert på TLOVR algoritmen

^d Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

^e De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0

Non-inferiority i virologisk respons på PREZISTA/ritonavir behandling, definert som den prosentandel av pasientene som har plasma hiv-1 RNA nivå < 50 kopier/ml, ble demonstrert (med den forhåndsdefinerte 12 % non-inferiority marginen) for både Intent-To-Treat (ITT) og On Protocol (OP) populasjonen i 48-ukers analysen. Disse resultatene ble bekreftet i analyser av data ved 96 ukers behandling i ARTEMIS-studien. Disse resultatene vedvarte etter 192 ukers behandling i ARTEMIS-studien.

Effekt av PREZISTA 800 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig til ART-erfarne pasienter

ODIN er en randomisert, åpen fase III-studie som sammenlignet PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos ART-erfarne hiv-1 infiserte pasienter med genotype resistenstesting som ikke viste noen darunavir RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ved screening og hiv-1 RNA > 1000 kopier/ml ved screening. Effektanalyser er basert på 48 ukers behandling (se tabellen nedenfor). Begge armer brukte optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) med ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Resultater	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=296	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Med baseline hiv-1 RNA (kopier/ml)			
< 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 baseline CD4+ celledtall ($\times 10^6/l$)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med hiv-1 type			
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)
Andre ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
gjennomsnittlig CD4+ celledtall endring fra baseline ($\times 10^6/l$) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

- a Beregning basert på TLOVR-algoritmen
 b Basert på normalberegning av forskjellen i % respons
 c Type A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF og CRF06_CPX
 d Gjennomsnittlig forskjell
 e Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

Ved uke 48 ble det vist non-inferiority i virologisk respons (med den forhåndsdefinerte non-inferiority-marginen på 12 %), definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå < 50 kopier/ml, ved behandling med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig sammenlignet med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig for både ITT og OP populasjoner.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA \geq 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler \times 10⁶/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B.

Pediatrike pasienter

ART-naive pediatrike pasienter fra 12 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg
DIONE er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av PREZISTA med lavdose ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1 smittede pediatrike pasienter fra 12 til under 18 år og som hadde kroppsvekt på minst 40 kg. Pasientene fikk PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling. Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 log₁₀ fra baseline.

DIONE	
Resultater uke 48	PREZISTA/ritonavir N=12
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ prosentvis endring fra baseline ^b	14
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline ^b	221
\geq 1,0 log ₁₀ reduksjon fra baseline i virusmengde i plasma	100 %

^a Beregnet i følge TLOVR algoritmen.

^b De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studiestutt tillegges en endring lik 0.

I den åpne fase II/III-studien GS-US-216-0128, ble effekt, sikkerhet og farmakokinetikk for darunavir 800 mg og kobicistat 150 mg (gitt som separate tabletter) og minst 2 NRTIs evaluert hos 7 hiv-1-infiserte, behandlingserfarne, virologisk suppresserte ungdommer som veide minst 40 kg. Pasientene sto på et stabilt antiretroviralt regime (i minst 3 måneder), bestående av darunavir gitt sammen med ritonavir, kombinert med 2 NRTIs. De byttet fra ritonavir til kobicistat 150 mg én gang daglig og fortsatte med darunavir (N=7) og 2 NRTIs.

Virologisk resultat hos ART-erfarne, virologisk suppresserte ungdom i uke 48	
GS-US-216-0128	
Resultater uke 48	Darunavir/kobicistat + minst 2 NRTIs (N=7)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml per FDA snapshot-tilnærming	85,7 % (6)
CD4+ prosentvis median endring fra baseline ^a	-6,1 %
CD4+ celletall median endring fra baseline ^a	-342 celler/mm ³

^a Ingen beregning (observerte data).

For ytterligere kliniske studieresultater hos ART-erfarne voksne og pediatrike pasienter, se preparatomtaler for PREZISTA 75 mg, 150 mg eller 600 mg tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

Graviditet og postpartum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig eller 800/100 mg én gang daglig) i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i en klinisk studie med 36 gravide kvinner (18 i hver arm), i andre og tredje trimester og postpartum. Virologisk respons vedvarte i hele studieperioden i begge armer. Ingen overføring fra mor til barn fant sted hos barn født av de 31 forsøkspersonene som fortsatte med antiretroviral behandling til etter fødsel. Det var ingen nye klinisk relevante sikkerhetsfunn sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir hos hiv-1-smittede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darunavirs farmakokinetiske egenskaper når gitt samtidig med kobicistat eller ritonavir er undersøkt hos friske frivillige voksne og hos hiv-1-smittede pasienter. Eksponering for darunavir var større hos de hiv-1-smittede pasientene enn hos friske frivillige. Økningen i darunavireksponering hos hiv-1-smittede pasienter sammenlignet med friske frivillige kan forklares med at høyere konsentrasjoner av surt α_1 -glykoprotein (AAG) hos hiv-1-smittede pasienter resulterte i høyere binding av darunavir til plasma-AAG og derfor høyere plasmakonsentrasjoner.

Darunavir metaboliseres primært av CYP3A. Kobicistat og ritonavir hemmer CYP3A, og øker derved plasmakonsentrasjoner av darunavir betydelig.

For informasjon om kobicistats farmakokinetiske egenskaper, se preparatomtale for kobicistat.

Absorpsjon

Darunavir ble hurtig absorbert etter oralt inntak. Maksimale plasmakonsentrasjoner av darunavir i nærvær av lavdose ritonavir oppnås vanligvis innen 2,5 til 4,0 timer.

Absolutt oral biotilgjengelighet av en enkeltdose på 600 mg darunavir alene var ca. 37 % og økte til ca. 82 % i nærvær av 100 mg ritonavir to ganger daglig. Ved å gi 100 mg ritonavir to ganger daglig sammen med en enkeltdose på 600 mg darunavir oralt, fikk darunavir ca. 14 ganger høyere systemisk eksponering enn om det ble gitt alene (se pkt. 4.4).

Ved inntak uten mat var den relative biotilgjengeligheten av darunavir i nærvær av kobicistat eller lavdose ritonavir lavere enn om det ble tatt med mat. PREZISTA tabletter bør derfor tas sammen med kobicistat eller ritonavir og mat. Typen mat påvirker ikke darunavireksponeringen.

Distribusjon

Ca. 95 % av darunavir er bundet til plasmaprotein. Darunavir binder seg hovedsakelig til plasma surt α_1 -glykoprotein.

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til darunavir alene $88,1 \pm 59,0$ l (gjennomsnitt \pm SD) og økt til $131 \pm 49,9$ l (gjennomsnitt \pm SD) når administrert sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Biotransformasjon

In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at darunavir hovedsakelig gjennomgår oksidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i stor grad av CYP-systemet i leveren og nesten utelukkende av isozym CYP3A4. En ^{14}C -darunavirstudie hos friske frivillige viste at mesteparten av radioaktiviteten i plasma etter en enkeltdose på 400/100 mg darunavir og ritonavir skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 3 oksidative darunavirmetabolitter er identifisert i mennesker; alle viste aktivitet som var minst 10 ganger mindre enn darunavirs aktivitet mot villtype hiv.

Eliminasjon

Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C -darunavir og ritonavir, kunne ca. 79,5 % og 13,9 % av ^{14}C -darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2 % av

den administrerte dosen i feces og ca. 7,7 % i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid for darunavir var ca. 15 timer når det ble gitt sammen med ritonavir. Intravenøs clearance av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Spesielle grupper

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt to ganger daglig hos 74 behandlingserfarne barn i alderen 6 til 17 år og med kroppsvekt på minst 20 kg, viste at den administrerte vektbaserte dosen av PREZISTA/ritonavir ga en darunavireksponering tilsvarende den hos voksne ved dosen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig (se pkt 4.2).

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt to ganger daglig hos 14 behandlingserfarne pediatrike pasienter fra 3 til < 6 år og med kroppsvekt på minst 15 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig (se pkt 4.2).

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 12 ART-naive pediatrike pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg, viste at PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én daglig ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen PREZISTA/ritonavir 800/100 mg éngang daglig. Samme dosering én gang daglig kan derfor brukes hos behandlingserfarne ungdom fra 12 til < 18 år, som veier minst 40 kg og som ikke har darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt 4.2).

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

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 10 behandlingserfarne pediatrike pasienter fra 3 til < 6 år med kroppsvekt på minst 14 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig (se pkt 4.2). I tillegg har farmakokinetikkmodeller og simulering av darunavireksponering hos pediatrike pasienter fra 3 til < 18 år bekreftet darunavireksponeringen som ble observert i de kliniske studiene og tillatt identifisering av vektbaserte doseringsregimer med PREZISTA/ritonavir én gang daglig hos pediatrike pasienter med kroppsvekt på minst 15 kg som er ART-naive eller behandlingserfarne pediatrike pasienter uten DRV-RAMs* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.2).

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

Farmakokinetikken til darunavir 800 mg gitt sammen med kobicistat 150 mg hos pediatrike pasienter har blitt undersøkt hos 7 ungdom i alderen 12 til under 18 år, som veide minst 40 kg, i studie GS-US-216-0128. Geometrisk gjennomsnitt for eksponering hos ungdom (AUC_{tau}) var lik for darunavir og økt med 19 % for kobicistat, sammenlignet med eksponering oppnådd hos voksne som fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0130. Forskjellen observert for kobicistat ble ikke ansett som klinisk relevant.

	Voksne i studie GS-US-216-0130, uke 24 (referanse)^a Gjennomsnitt (% CV) GLSM	Ungdom i studie GS-US-216-0128, dag 10 (test)^b Gjennomsnitt (% CV) GLSM	GLSM-ratio (90 % KI) (test/referanse)
N	60 ^c	7	
DRV farmakokinetisk parameter			
AUC_{tau} (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)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI farmakokinetisk parameter			
AUC_{tau} (t.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Uke 24 intensive farmakokinetikkdata fra forsøkspersoner som fikk DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dag 10 intensive farmakokinetikkdata fra forsøkspersoner som fikk DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 for AUC_{tau} og C_{tau} .

^d Konsentrasjon før dosering (0 timer) ble brukt som surrogat for konsentrasjon etter 24 timer for å kunne anslå AUC_{tau} og C_{tau} i studie GS-US-216-0128.

^e N=57 og N=5 for GLSM for C_{tau} i henholdsvis studie GS-US-216-0130 og studie GS-US-216-0128.

Eldre personer

Farmakokinetiske analyser av hiv-smittede pasienter i ulike aldersgrupper viste at darunavirs farmakokinetikk varierer lite hos pasienter i aldersintervallet (fra 18 til 75 år) vurdert hos hiv-infiserte pasienter (n=12, alder \geq 65) (se pkt. 4.4). For pasienter over 65 år foreligger imidlertid få data.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste litt høyere darunavireksponering (16,8 %) hos hiv-smittede kvinner enn menn. Denne forskjellen er ikke klinisk relevant.

Nedsatt nyrefunksjon

Massebalansestudier med ¹⁴C-darunavir med ritonavir viste at ca. 7,7 % av den administrerte darunavirdosen skilles ut uendret i urin.

Til tross for at darunavir ikke er undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at darunavirs farmakokinetikk ikke påvirkes nevneverdig hos hiv-smittede pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 60 ml/min, n=20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Darunavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie med gjentatt dosering av PREZISTA og ritonavir (600/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, n=8) og moderat (Child-Pugh Class B, n=8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh Class A) og 100 % (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. PREZISTA bør derfor brukes med forsiktighet. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på darunavirs farmakokinetikk er ikke undersøkt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Graviditet og postpartum

Eksposeringen av total darunavir og ritonavir etter inntak av darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig og darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, var generelt lavere under graviditet sammenlignet med postpartum. De farmakokinetiske parametrene for ubundet (dvs. aktivt) darunavir ble imidlertid mindre redusert under graviditet sammenlignet med postpartum. Dette skyldes en økning av ubundet fraksjon av darunavir under graviditet sammenlignet med postpartum.

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=12)^a	Graviditetens tredje trimester (n=12)	Postpartum (6-12 uker) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC _{12h} , ng.time/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 for AUC_{12h}

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=17)	Graviditetens tredje trimester (n=15)	Postpartum (6-12 uker) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC _{24h} , ng.time/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Hos kvinner som fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig under graviditetens andre trimester var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{12h} og C_{min} henholdsvis 28 %, 26 % og 26 % lavere sammenlignet med postpartum, og under graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{max} , AUC_{12h} og C_{min} henholdsvis 18 % lavere, 16 % lavere og 2 % høyere sammenlignet med postpartum.

Hos kvinner som fikk darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig under graviditetens andre trimester var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 33 %, 31 % og 30 % lavere sammenlignet med postpartum, og under graviditetens tredje trimester var verdiene for darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 29 %, 32 % og 50 % lavere sammenlignet med postpartum.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig under graviditet medfører lav darunavireksponering. Hos kvinner som fikk darunavir/kobicistat under graviditetens andre trimester, var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 49 %, 56 % og 92 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 37 %, 50 % og 89 % lavere sammenlignet med postpartum. Ubundet fraksjon var også betydelig redusert, inkludert ca. 90 % reduksjon av C_{min} -nivået. Hovedårsaken til disse lave eksponeringene er en kraftig reduksjon i kobicistateksponeringen som følge av graviditetsrelatert enzyminduksjon (se nedenfor).

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=7)	Graviditetens tredje trimester (n=6)	Postpartum (6-12 uker) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC _{24h} , ng.time/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Kobicistateksponeringen var lavere under graviditet, noe som kan medføre suboptimal forsterking av darunavir. Under graviditetens andre trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 50 %, 63 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var

kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 27 %, 49 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologistudier med kun darunavir i mus, rotter og hunder og darunavir i kombinasjon med ritonavir i rotter og hunder, er gjennomført med eksponering opptil kliniske eksponeringsnivåer.

I toksikologistudier med gjentatt dosering i mus, rotter og hunder var det bare begrenset effekt av behandlingen med darunavir. Hos gnagere var de identifiserte målorganene det hematopoetiske system, koagulasjonssystemet, lever og tyreoida. En variabel, men begrenset reduksjon i parametre relatert til de røde blodlegemene ble observert sammen med økninger i aktivert partiell tromboplastintid.

Endringer ble observert i lever (hepatocytthypertrofi, vakuolisering, økning av leverenzym) og tyreoida (follikkelhypertrofi). Hos rotter førte kombinasjonen av darunavir og ritonavir til en liten økning i effekten på RBC-parametre, lever og tyreoida og økt insidens av "øy"-fibrose i pankreas (bare hos hannrotter) sammenlignet med behandling med darunavir alene. Hos hunder ble det ikke identifisert toksikologiske funn av betydning eller målorganer opp til eksponeringer ekvivalent til klinisk eksponering ved anbefalt dose.

I en rottestudie sank antall corpora lutea og implantasjoner i nærvær av maternell toksisitet. Ellers var det ingen effekt på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling på inntil 1000 mg/kg/dag og ved lavere eksponeringsnivåer enn det som oppnås hos mennesker ved klinisk anbefalt dose (0,5 ganger AUC). Opp til samme dosenivå var det ingen teratogene funn ved behandling med darunavir alene hos rotter og kaniner, eller ved behandling med darunavir kombinert med ritonavir hos mus. Eksponeringsnivåer var lavere enn nivåene funnet ved anbefalt klinisk dose hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte darunavir med og uten ritonavir til forbigående reduksjon i vektøkning til avkommet før de ble avvent, og det var en liten forsinkelse i åpning av øyne og ører. Darunavir i kombinasjon med ritonavir førte til en reduksjon i antall avkom som demonstrerte forskrekkelsesrespons ("startle response") på dag 15 etter start av diegiving, og en reduksjon i overlevelse hos avkommet i løpet av dieperioden. Disse effektene kan være sekundære til avkommets eksponering for virkestoffet via melk og/eller maternell toksisitet. Ingen post-avvenningsfunksjoner ble påvirket av darunavir alene eller i kombinasjon med ritonavir. Hos unge rotter som fikk darunavir til de var 23 til 26 dager gamle, ble økt dødelighet med krampeanfallet observert hos noen dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydelig høyere enn hos voksne rotter ved sammenlignbare doser i mg/kg mellom 5 og 11 dagers alder. Etter 23 dagers alder var eksponeringen sammenlignbar med den hos voksne rotter. Umodne legemiddelmetaboliserende enzymer var sannsynligvis delvis årsaken til den økte eksponeringen hos unge dyr. Behandlingsrelatert dødelighet ble ikke observert hos unge rotter ved darunavirdoser på 1000 mg/kg (enkeldose) ved 26 dagers alder, eller ved 500 mg/kg (gjentatt dosering) fra 23 til 50 dagers alder. Eksponeringen og toksisitetsprofilen var sammenlignbar med det som ble observert hos voksne rotter.

På grunn av usikkerhet rundt utviklingen av blod-hjerne barrieren og leverenzym hos mennesker, bør ikke PREZISTA med en lav dose ritonavir gis til barn under 3 år.

Darunavir ble evaluert for karsinogent potensiale ved administrering via oral sonde til mus og rotter i inntil 104 uker. Daglige doser på 150, 450 og 1000 mg/kg ble administrert til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg ble administrert til rotter. Doserelatert økning i insidensen av hepatocellulært adenom og karsinom ble observert hos både hanner og hunner i begge arter. Hos hannrotter ble tyreoida follikkelcelleadenom påvist. Administrering av darunavir forårsaket ingen statistisk signifikant økning i insidensen av noen andre benigne eller maligne neoplasmer hos verken mus eller rotter. Hepatocellulære- og tyreoidatumorer observert hos gnagere antas å være av begrenset relevans for mennesker. Gjentatt administrering av darunavir til rotter forårsaket induksjon av mikrosomale leverenzym og økt eliminering av tyreoidahormoner. Dette predisponerer rotter, men ikke mennesker, for tyreoidaneoplasmer. Systemisk eksponering overfor darunavir (basert på AUC) ved de høyeste testede dosene var mellom 0,4 og 0,7 ganger (mus) og 0,7 og 1 gang (rotter) relativt til hva som ble observert ved anbefalte terapeutiske doser hos mennesker.

Etter 2 års administrering av darunavir med eksponering tilsvarende eller lavere enn human eksponering ble nyreforandringer observert hos mus (nefrose) og rotter (kronisk progressiv nefropati).

I en serie *in vitro*- og *in vivo*-tester, inkludert reversmutasjonstest i bakterier (Ames), kromosomaberrasjon i humane lymfocytter og *in vivo*-mikronukleustest hos mus var darunavir verken mutagent eller genotoksisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Vannfri kolloidal silika

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert

Makrogol 3350

Titandioksid (E171)

Talkum

Paraoransje FCF (E110)

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Vannfri kolloidal silika

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Hypromellose

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert

Makrogol 3350

Titandioksid (E171)

Talkum

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tablett

Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 160 ml, inneholdende 60 tablett, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).

Pakningsstørrelse på én boks.

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tablett

Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 75 ml, inneholdende 30 tablett, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).

Pakningsstørrelse på én boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tablett

EU/1/06/380/007 - 30 filmdrasjerte tablett

EU/1/06/380/008 - 90 filmdrasjerte tablett (3 x 30)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. februar 2007

Dato for siste fornyelse: 19. september 2013

10. OPPDATERINGSDATO

11/2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.