1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREZISTA 75 mg filmomhulde tabletten
PREZISTA 150 mg filmomhulde tabletten
PREZISTA 600 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PREZISTA 75 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg darunavir (als ethanolaat).

PREZISTA 150 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg darunavir (als ethanolaat).

PREZISTA 600 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir (als ethanolaat).
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat maximaal 2,750 mg oranjegeel S (E110)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

PREZISTA 75 mg filmomhulde tabletten
Filmomhulde tablet.
Witte, capsulevormige tablet van 9,2 mm lang, waarop '75' aan de ene kant en 'TMC' aan de andere kant werd ingebracht.

PREZISTA 150 mg filmomhulde tabletten
Filmomhulde tablet.
Witte, ovale tablet van 13,7 mm lang, waarop '150' aan de ene kant en 'TMC' aan de andere kant werd ingebracht.

PREZISTA 600 mg filmomhulde tabletten
Filmomhulde tablet.
Oranje ovale tablet van 21,1 mm lang, waarop '600MG' aan de ene kant en 'TMC' aan de andere kant werd ingebracht.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, aangewezen voor de behandeling van patiënten geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) (zie rubriek 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg en 600 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de juiste doseringsschema's op te stellen (zie rubriek 4.2):

- voor de behandeling van hiv-1-infectie bij antiretroviraal (ART) voorbehandelde volwassen patiënten, inclusief sterk voorbehandelde patiënten;
- voor de behandeling van hiv-1-infectie bij pediatrische patiënten vanaf 3 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg.

Bij de beslissing om behandeling met PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir, te starten, zou men zorgvuldig rekening dienen te houden met de eerdere behandelingen van de betreffende patiënt en de resistentieprofielen die met de diverse middelen zijn geassocieerd. Indien beschikbaar, zou het gebruik van PREZISTA geleid dienen te worden door genotypische of fenotypische tests alsmede de medische voorgeschiedenis (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hiv-infecties. Nadat de behandeling met PREZISTA is ingesteld, dienen patiënten het advies te krijgen de dosis of toedieningsvorm niet te veranderen noch met de behandeling te stoppen zonder overleg met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering
PREZISTA moet altijd oraal worden toegediend met een lage dosis ritonavir als versterker van de farmacokinetiek en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met PREZISTA wordt ingesteld.

PREZISTA is ook beschikbaar als een suspensie voor oraal gebruik voor gebruik bij patiënten die niet in staat zijn PREZISTA tabletten in te slikken (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van PREZISTA suspensie voor oraal gebruik).

ART-voorbehandelde volwassen patiënten
Het aanbevolen doseringsschema voor PREZISTA is 600 mg tweemaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir tweemaal daags met voedsel. PREZISTA 75 mg, 150 mg en 600 mg tabletten kunnen worden gebruikt om een schema van tweemaal daags 600 mg op te stellen.

Het gebruik van 75 mg en 150 mg tabletten om de aanbevolen dosis te bereiken, is aangewezen als er een mogelijkheid bestaat van overgevoeligheid voor specifieke kleurstoffen of als er problemen zijn met het doorslikken van de 600 mg tabletten.

ART-naïeve volwassen patiënten
Voor dosisaanbevelingen bij ART-naïeve patiënten, zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor PREZISTA 400 mg en 800 mg tabletten.

ART-naïeve pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg)
De dosering van PREZISTA en ritonavir bij pediatrische patiënten op basis van het lichaamsgewicht is weergegeven in de onderstaande tabel.

Aanbevolen dosis voor therapienaïeve pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar) voor PREZISTA tabletten en ritonavir[a]	
Lichaamsgewicht (kg)	**Dosis (eenmaal daags met voedsel)**
≥ 15 kg tot < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir eenmaal daags
≥ 30 kg tot < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir eenmaal daags
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir eenmaal daags

[a] ritonavir 80 mg/ml drank

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg)
Gewoonlijk wordt aanbevolen PREZISTA tweemaal daags in te nemen, samen met ritonavir en met voedsel.

Bij patiënten die eerder zijn blootgesteld aan antiretrovirale geneesmiddelen, maar die geen darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAMs)* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l hebben, kan een doseringsschema

met eenmaaldaagse inname van PREZISTA, ingenomen samen met ritonavir en met voedsel, worden gebruikt.
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

De dosering van PREZISTA en ritonavir bij pediatrische patiënten op basis van het lichaamsgewicht is weergegeven in de onderstaande tabel. De aanbevolen dosis PREZISTA samen met een lage dosis ritonavir mag de aanbevolen dosis voor volwassenen (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) niet overschrijden.

Aanbevolen dosis voor voorbehandelde pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar) voor PREZISTA tabletten en ritonavir[a]		
Lichaamsgewicht (kg)	**Dosis (eenmaal daags met voedsel)**	**Dosis (tweemaal daags met voedsel)**
≥ 15 kg tot < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir eenmaal daags	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir tweemaal daags
≥ 30 kg tot < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir eenmaal daags	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir tweemaal daags
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir eenmaal daags	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir tweemaal daags

[a] ritonavir 80 mg/ml drank

Voor ART-voorbehandelde pediatrische patiënten wordt aanbevolen te testen op het hiv-genotype. Wanneer het testen op het hiv-genotype echter niet mogelijk is, wordt bij hiv-proteaseremmer-naïeve patiënten het doseringsschema met eenmaaldaagse inname van PREZISTA/ritonavir aanbevolen en bij hiv-proteaseremmer-voorbehandelde patiënten het doseringsschema met tweemaaldaagse inname.

Het gebruik van uitsluitend 75 mg en 150 mg tabletten of de 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik om tot de aanbevolen dosis van PREZISTA te komen, kan aangewezen zijn wanneer de mogelijkheid bestaat van overgevoeligheid voor specifieke kleurstoffen.

Advies over gemiste doses
Als het vergeten van een dosis PREZISTA en/of ritonavir wordt opgemerkt binnen 6 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt de voorgeschreven dosis PREZISTA met ritonavir zo snel mogelijk met voedsel innemen. Als de vergeten dosis later dan 6 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, moet de gemiste dosis niet meer worden ingenomen en moet de patiënt verder het normale doseringsschema blijven volgen.

Deze richtlijn is gebaseerd op de halfwaardetijd van 15 uur van darunavir in aanwezigheid van ritonavir en het aanbevolen dosisinterval van ongeveer 12 uur.

Als een patiënt binnen 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe dosis PREZISTA met ritonavir met voedsel te worden ingenomen. Als een patiënt meer dan 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, hoeft de patiënt geen nieuwe dosis PREZISTA met ritonavir in te nemen tot het volgende normaal geplande tijdstip van inname.

Speciale populaties

Oudere personen
Er zijn slechts beperkte gegevens bij deze populatie beschikbaar en daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van PREZISTA in deze leeftijdsgroep (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie
Darunavir wordt gemetaboliseerd door de lever. Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met lichte (Child-Pugh klasse A) of matige (Child-Pugh klasse B) leverinsufficiëntie, maar PREZISTA moet bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Ernstige leverinsufficiëntie kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan darunavir en een verslechtering van het veiligheidsprofiel van darunavir. Daarom mag PREZISTA niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten
PREZISTA/ritonavir mag niet worden gebruikt bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg omdat de dosis in deze populatie niet werd vastgesteld bij een voldoende aantal patiënten (zie rubriek 5.1). PREZISTA/ritonavir mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar wegens bezorgdheden rond de veiligheid (zie rubrieken 4.4 en 5.3).

Het doseringsschema voor PREZISTA en ritonavir op basis van het lichaamsgewicht staat vermeld in de bovenstaande tabellen.

Zwangerschap en postpartum
Tijdens de zwangerschap en postpartum is er geen dosisaanpassing van darunavir/ritonavir vereist. PREZISTA/ritonavir mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 5.2).

Wijze van toediening
Patiënten dienen de instructie te krijgen PREZISTA in te nemen met een lage dosis ritonavir binnen 30 minuten na een maaltijd. Het soort voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-inducerende middelen zoals rifampicine met PREZISTA, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met het combinatieproduct lopinavir/ritonavir (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met plantaardige preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van PREZISTA met een lage dosis ritonavir en werkzame stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende situaties. Deze werkzame stoffen zijn onder andere:

- alfuzosine
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine
- astemizol, terfenadine
- colchicine indien gebruikt bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.5)
- ergotalkaloïden (bv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetine
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozide, quetiapine, sertindol (zie rubriek 4.5)
- triazolam, midazolam oraal toegediend (voor voorzichtigheid met betrekking tot parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5)
- sildenafil indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, avanafil
- simvastatine, lovastatine en lomitapide (zie rubriek 4.5)
- ticagrelor (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt geadviseerd om de virologische respons regelmatig te beoordelen. Als de virologische respons ontbreekt of afneemt, dient een test op resistentie plaats te vinden.

PREZISTA moet altijd oraal worden gegeven in combinatie met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.2). De geldende Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir moet daarom worden geraadpleegd voordat de therapie met PREZISTA wordt ingesteld.

Een verhoging van de dosis ritonavir ten opzichte van de in rubriek 4.2 aanbevolen dosis had geen significante invloed op de concentratie van darunavir. Het wordt niet aanbevolen de dosis van ritonavir te veranderen.

Darunavir bindt zich voornamelijk aan α_1-zuur glycoproteïne. Deze eiwitbinding is concentratieafhankelijk, hetgeen verzadiging van de eiwitbinding suggereert. Daarom kan een verdringing van het eiwit van geneesmiddelen die zich sterk binden aan α_1-zuur glycoproteïne niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5).

ART-voorbehandelde patiënten - eenmaaldaagse dosering
PREZISTA gebruikt in combinatie met cobicistat of met een lage dosis ritonavir eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten mag niet worden gebruikt bij patiënten met een of meer met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën per ml of < 100 x 10^6 CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2). Combinaties met andere *optimised background regimen* (OBR's) dan ≥ 2 NRTI's zijn bij deze populatie niet bestudeerd. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten
PREZISTA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

Zwangerschap
PREZISTA/ritonavir mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Men dient voorzichtig te zijn bij zwangere vrouwen met gelijktijdige medicatie die de blootstelling aan darunavir verder kan verlagen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Oudere personen
Aangezien slechts beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van PREZISTA bij patiënten van 65 jaar of ouder, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van PREZISTA aan oudere patiënten, vanwege de hogere frequentie van verminderde leverfunctie en van concomitante aandoeningen of andere therapieën (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Ernstige huidreacties
Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van darunavir/ritonavir (N=3063) zijn ernstige huidreacties, die vergezeld kunnen zijn van koorts en/of verhoging van transaminasen, gemeld bij 0,4% van de patiënten. DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic* Symptoms) en stevens-johnsonsyndroom zijn zelden (< 0,1%) gemeld, en bij post-marketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse en van acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met PREZISTA dient onmiddellijk te worden stopgezet als zich klachten of symptomen van ernstige huidreacties ontwikkelen. Dat zijn onder andere ernstige huiduitslag of huiduitslag gepaard met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, laesies in de mond, conjunctivitis, hepatitis en/of eosinofilie.

Huiduitslag kwam vaker voor bij voorbehandelde patiënten die een behandeling kregen met PREZISTA/ritonavir + raltegravir dan bij patiënten die PREZISTA/ritonavir kregen zonder raltegravir of raltegravir zonder PREZISTA (zie rubriek 4.8).

Darunavir bevat een sulfonamidegroep. PREZISTA dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een bekende allergie voor sulfonamide.

Levertoxiciteit
Geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis (bijv. acute hepatitis, cytolytische hepatitis) is met PREZISTA gemeld. Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van darunavir/ritonavir (N=3063) werd hepatitis gemeld bij 0,5% van de patiënten die antiretrovirale combinatietherapie met PREZISTA/ritonavir ontvingen. Patiënten met reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis B of C, hebben een verhoogd risico op leverfunctieafwijkingen, met ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen in de lever. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C dient men de productinformatie te raadplegen van deze geneesmiddelen.

Alvorens behandeling met PREZISTA/ritonavir te starten dient geschikt laboratoriumonderzoek te worden uitgevoerd en patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. Verhoogde controle van ASAT/ALAT dient overwogen te worden bij patiënten met onderliggende chronische hepatitis, cirrose, of bij patiënten die al voor de behandeling verhoogde waarden van transaminasen hebben, in het bijzonder tijdens de eerste maanden van de behandeling met PREZISTA/ritonavir.

Indien er bij patiënten die PREZISTA/ritonavir gebruiken tekenen zijn van nieuwe of verergerende leverfunctiestoornis (o.a. klinisch relevante verhoging van leverenzymen en/of symptomen zoals vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, geelzucht, donkere urine, gevoeligheid van de lever, hepatomegalie), dient onderbreking of beëindiging van de behandeling onmiddellijk te worden overwogen.

Patiënten met gelijktijdig aanwezige aandoeningen

Leverinsufficiëntie
De veiligheid en werkzaamheid van PREZISTA zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige leverstoornissen. Daarom is PREZISTA gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Door een toename van de plasmaconcentraties van ongebonden darunavir dient PREZISTA bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen voor darunavir/ritonavir nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien darunavir en ritonavir zich sterk binden aan plasma-eiwitten, is het onwaarschijnlijk dat ze in belangrijke mate worden geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse. Daarom zijn bij deze patiënten geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen vereist (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met hemofilie
Er zijn meldingen geweest van toegenomen bloedingen, inclusief spontane huidhematomen en hemartrose bij patiënten met hemofilie type A en B die werden behandeld met PI's. Aan sommige patiënten werd additioneel factor VIII toegediend. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met PI's voortgezet of opnieuw opgestart indien de behandeling was stopgezet. Hoewel het werkingsmechanisme nog niet duidelijk is, zijn er aanwijzingen voor een causaal verband. Hemofiliepatiënten moeten daarom worden gewaarschuwd voor een mogelijke toename van bloedingen.

Gewicht en metabole parameters
Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Osteonecrose
Hoewel de etiologie als multifactorieel wordt beschouwd (onder meer gebruik van corticosteroïden, consumptie van alcohol, ernstige immunosuppressie, hogere Body Mass Index), zijn er gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (ARCT). Patiënten moet geadviseerd worden medisch advies te vragen in geval van gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of bewegingsproblemen.

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische pathogenen ontstaan. Dit kan een ernstige klinische aandoening of een verergering van de symptomen veroorzaken. Zulke reacties werden meestal waargenomen binnen de eerste weken of maanden na het instellen van de antiretrovirale combinatietherapie. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jirovecii* (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*). Alle ontstekingssymptomen dienen te worden geëvalueerd en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Daarnaast is in klinische onderzoeken met PREZISTA samen toegediend met een lage dosis ritonavir reactivering van herpes simplex en herpes zoster waargenomen.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

Interacties met geneesmiddelen
Van de interactiestudies zijn er verscheidene uitgevoerd met darunavir bij lagere dan de aanbevolen doseringen. De effecten op tegelijk toegediende geneesmiddelen kunnen dus onderschat zijn en klinische controle van de veiligheid kan aangewezen zijn. Zie rubriek 4.5 voor volledige informatie

over interacties met andere geneesmiddelen.

Efavirenz in combinatie met *geboost* PREZISTA eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C_{min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met PREZISTA, dient het schema PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Levensbedreigende en fatale geneesmiddelinteracties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met colchicine en sterke remmers van CYP3A en van P-glycoproteïne (P-gp; zie rubrieken 4.3 en 4.5).

PREZISTA 600 mg tabletten bevatten oranjegeel S (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

PREZISTA 75 mg, 150 mg en 600 mg tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden door darunavir *geboost* met ritonavir
Darunavir en ritonavir zijn remmers van CYP3A, CYP2D6 en P-gp. Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A en/of CYP2D6 of getransporteerd door P–gp, kan leiden tot verhoogde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen, wat hun therapeutisch effect en bijwerkingen kan versterken of verlengen.

Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir met geneesmiddelen waarvan de actieve metaboliet(en) gevormd is (zijn) door CYPA3, kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en), wat mogelijk leidt tot verlies van hun therapeutisch effect (zie de Interactietabel hieronder).

PREZISTA samen toegediend met een lage dosis ritonavir mag niet worden gecombineerd met geneesmiddelen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties in verband gebracht worden met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen (nauwe therapeutische index) (zie rubriek 4.3).

Het globale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was een ongeveer 14-voudige toename van de systemische blootstelling aan darunavir wanneer één enkele orale dosis van 600 mg darunavir werd toegediend in combinatie met 100 mg ritonavir tweemaal daags. PREZISTA mag dan ook alleen maar worden gebruikt in combinatie met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Een klinische studie, gebruikmakend van een cocktail van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de cytochromen CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, toonde een toegenomen activiteit aan van CYP2C9 en CYP2C19 en een inhibitie van de activiteit van CYP2D6, in aanwezigheid van darunavir/ritonavir. Dit kan worden toegeschreven aan de aanwezigheid van een lage dosis ritonavir. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (zoals flecaïnide, propafenon, metoprolol) kan aanleiding geven tot een toename van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Dit kan een toename of een langere duur van zowel hun therapeutische effecten als bijwerkingen tot gevolg hebben. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C9 (zoals warfarine) en CYP2C19 (zoals methadon) kan aanleiding geven tot een verminderde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen. Dit kan mogelijk een verminderd of minder langdurig therapeutisch effect tot gevolg hebben.

Hoewel het effect op CYP2C8 alleen *in vitro* werd onderzocht, kan gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C8 (zoals paclitaxel, rosiglitazon, repaglinide) aanleiding geven tot een verminderde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen. Dit kan mogelijk een verminderd of minder langdurig therapeutisch effect tot gevolg hebben.

Ritonavir remt de transporteiwitten P-glycoproteïne, OATP1B1 en OATP1B3, en gelijktijdige toediening met substraten van deze transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze substanties (bijv. dabigatranetexilaat, digoxine, statines en bosentan; zie de interactietabel hieronder).

Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir/ritonavir
Darunavir en ritonavir worden gemetaboliseerd door CYP3A. Van geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A induceren, zou men verwachten dat ze de klaring van darunavir en ritonavir vergroten, met als gevolg lagere plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir (bv. rifampicine, sint-janskruid, lopinavir). Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met andere geneesmiddelen die CYP3A inhiberen, kan de klaring van darunavir en ritonavir verminderen en kan resulteren in toegenomen plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir (bv. indinavir, azol-antimycotica zoals clotrimazol). Deze interacties worden beschreven in onderstaande interactietabel.

Interactietabel
De onderstaande tabel geeft de interacties weer tussen PREZISTA/ritonavir en antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen. De richting van de pijlen van de afzonderlijke farmacokinetische parameters is gebaseerd op het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de verhouding tussen de geometrische gemiddelden, zijnde tussen (↔), onder (↓) of boven (↑) de waarden tussen 80% en 125% ('ND': niet vastgesteld).

Verschillende interactiestudies (in de tabel hieronder aangegeven met #) zijn uitgevoerd bij lagere doseringen darunavir dan de aanbevolen dosering of met een ander doseringsschema (zie rubriek 4.2 Dosering). De effecten op tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen kunnen daardoor worden onderschat en klinische opvolging van de veiligheid kan aangewezen zijn.

De onderstaande lijst met voorbeelden van geneesmiddelinteracties is niet volledig en daarom dient de bijsluiter van elk geneesmiddel dat gelijktijdig met PREZISTA wordt toegediend geraadpleegd te worden voor informatie over de metabole route, interactiemechanismen, potentiële risico's en specifieke acties die genomen moeten worden bij gelijktijdige toediening.

INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN		
Voorbeelden van geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie Verandering in geometrisch gemiddelde (%)**	**Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening**
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV		
Hiv-1-integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24h} ↓ 38% dolutegravir C_{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische gegevens.	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
Raltegravir	Enkele klinische studies suggereren dat raltegravir een bescheiden verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir kan veroorzaken.	Op dit moment lijkt het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir niet klinisch relevant te zijn. PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir.
Hiv nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's)		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C_{min} ND didanosine C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en didanosine, kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag; derhalve moet het worden toegediend 1 uur voor of 2 uur na PREZISTA/ritonavir, dat met voedsel wordt gegeven.
Tenofovirdisoproxil 245 mg eenmaal daags	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C_{min} ↑ 24% #darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofovir door effect op transport van MDR-1 in de niertubuli)	Opvolging van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met tenofovirdisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen.
Emtricitabine/tenofovir-alafenamide	Tenofoviralafenamide ↔ Tenofovir ↑	De aanbevolen dosis van emtricitabine/tenofovir-alafenamide is 200/10 mg eenmaal daags als het wordt gebruikt in combinatie met PREZISTA met een lage dosis ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP450 wordt gemedieerd, worden geen interacties verwacht voor deze geneesmiddelen in combinatie met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's.
Hiv niet-nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz door remming van CYP3A) (↓ darunavir door inductie van CYP3A)	Klinische opvolging van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan efavirenz, kan aangewezen zijn als PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met efavirenz. Efavirenz in combinatie met PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C_{min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met PREZISTA/ritonavir, dient het schema PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Etravirine 100 mg tweemaal daags	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C_{min} ↓ 49% etravirine C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met etravirine 200 mg tweemaal daags
Nevirapine 200 mg tweemaal daags	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C_{min} ↑ 47% nevirapine C_{max} ↑ 18% # darunavir: de concentraties kwamen overeen met eerdere gegevens (↑ nevirapine door remming van CYP3A)	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met nevirapine.
Rilpivirine 150 mg eenmaal daags	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C_{min} ↑ 178% rilpivirine C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met rilpivirine.
HIV Proteaseremmers (PI's), zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir†		
Atazanavir 300 mg eenmaal daags	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags in combinatie met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags in combinatie met atazanavir 300 mg eenmaal daags.	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met atazanavir.
Indinavir 800 mg tweemaal daags	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 mg tweemaal daags.	Bij gebruik in combinatie met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan bij intolerantie een aanpassing van de dosis indinavir van 800 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags vereist zijn.
Saquinavir 1000 mg tweemaal daags	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% #saquinavir AUC ↓6% #saquinavir C_{min} ↓ 18% #saquinavir C_{max} ↓ 6% Saquinavir: saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags vergeleken met saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met saquinavir 1000 mg tweemaal daags.	Het wordt niet aanbevolen PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, te combineren met saquinavir.
HIV Proteaseremmers (PI's), met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir†		

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg tweemaal daags	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ gebaseerd op niet-dosisgenormaliseerde waarden	Door een daling van de blootstelling (AUC) aan darunavir met 40% werden geen geschikte doses van de combinatie vastgesteld. Daarom is het gelijktijdig innemen van PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg tweemaal daags	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129% De concentraties van darunavir/ritonavir kwamen overeen met eerdere gegevens	De dosis van maraviroc dient 150 mg tweemaal daags te zijn als het tegelijk wordt toegediend met PREZISTA samen met een lage dosis ritonavir.
α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat PREZISTA de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt. (remming van CYP3A)	Bij toediening van PREZISTA met een lage dosis ritonavir is alfuzosine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANESTHETICA		
Alfentanil	Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan aldus geremd worden door PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.	Door gelijktijdig gebruik met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op de risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie.
ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA		
Disopyramide Flecaïnide Lidocaïne (systemisch) Mexiletine Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat PREZISTA de plasmaconcentraties van deze anti-aritmica verhoogt. (remming van CYP3A en/of CYP2D6)	Voorzichtigheid is vereist en opvolging van de therapeutische concentratie, indien mogelijk, wordt aanbevolen voor deze anti-aritmica, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir. PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Digoxine 0,4 mg enkelvoudige dosis	digoxine AUC ↑ 61% digoxine C_{min} ND digoxine C_{max} ↑ 29% (↑ digoxine door vermoedelijke remming van P-gp)	Gezien de nauwe therapeutische index van digoxine, wordt aanbevolen aan patiënten die worden behandeld met darunavir/ritonavir, in eerste instantie de laagst mogelijke dosis digoxine voor te schrijven. De dosis digoxine moet zorgvuldig worden getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen, waarbij de algehele klinische toestand van de persoon wordt gevolgd.
ANTIBIOTICUM		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	claritromycine AUC ↑ 57% claritromycine C_{min} ↑ 174% claritromycine C_{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↑ 1% #darunavir C_{max} ↓ 17% Concentraties van 14-OH-claritromycine waren niet detecteerbaar bij combinatie met PREZISTA/ritonavir. (↑ claritromycine door remming van CYP3A en mogelijk van P-gp)	Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met PREZISTA tegelijk toegediend met een lage dosis ritonavir. Voor patiënten met nierinsufficiëntie dient de Samenvatting van de Productkenmerken voor claritromycine te worden geraadpleegd voor de aanbevolen dosis.

ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA		
Apixaban Rivaroxaban	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Het gebruik van *geboost* PREZISTA met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) dat wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en getransporteerd door P-gp wordt niet aanbevolen aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen.
Dabigatranetexilaat Edoxaban	dabigatranetexilaat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: klinische opvolging en/of dosisvermindering van het DOAC dient overwogen te worden wanneer een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met PREZISTA/ritonavir.
Ticagrelor	Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA met ticagrelor de concentraties van ticagrelor verhogen (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne).	Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA met ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Clopidogrel	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met *geboost* PREZISTA zal naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen.	Gelijktijdige toediening van clopidogrel met *geboost* PREZISTA wordt niet aanbevolen. Het gebruik van andere anti-aggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen.
Warfarine	Niet onderzocht. Concentraties van warfarine kunnen beïnvloed worden wanneer gecombineerd met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.	Het wordt aanbevolen de internationaal genormaliseerde verhouding (INR) te controleren bij de combinatie van warfarine met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.
ANTICONVULSIVA		
Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en de farmacokinetische versterker ervan verlagen (inductie van de CYP450-enzymen)	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen.
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C_{min} ↑ 54% carbamazepine C_{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15% darunavir C_{max} ↔	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor PREZISTA/ritonavir. Als het noodzakelijk is om PREZISTA/ritonavir te combineren met carbamazepine, moeten de patiënten gevolgd worden op mogelijke carbamazepine-gerelateerde bijwerkingen. De carbamazepineconcentraties moeten gecontroleerd worden en de dosis moet getitreerd worden op een adequate respons. Op basis van de bevindingen kan een verlaging van de carbamazepinedosis met 25% tot 50% nodig zijn bij aanwezigheid van PREZISTA/ritonavir.
Clonazepam	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als *geboost* PREZISTA gelijktijdig wordt toegediend met clonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		

Paroxetine 20 mg eenmaal daags Sertraline 50 mg eenmaal daags Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertraline AUC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ Gelijktijdig gebruik van PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Als antidepressiva gecombineerd worden met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is de aanbevolen benadering een dosistitratie van het antidepressivum op basis van een klinische evaluatie van de respons op het antidepressivum. Daarnaast moeten patiënten op een vaste dosis van deze antidepressiva bij het begin van een behandeling met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum. Klinische opvolging wordt aanbevolen als PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.
ANTI-EMETICA		
Domperidon	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van domperidon met *geboost* PREZISTA is gecontra-indiceerd
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol	Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen (inductie van CYP450-enzymen)	Voriconazol mag niet in combinatie met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Niet onderzocht. PREZISTA kan de plasmaconcentraties van antimycotica verhogen en posaconazol, isavuconazol, itraconazol of fluconazol kan de darunavirconcentraties verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp) Niet onderzocht. Het gelijktijdige systemische gebruik van clotrimazol en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van darunavir en/of clotrimazol verhogen. darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (op basis van een model voor populatiefarmacokinetiek)	Voorzichtigheid is vereist en klinische opvolging wordt aanbevolen. Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis van itraconazol niet hoger te zijn dan 200 mg.
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Niet onderzocht. Het gelijktijdige gebruik van colchicine en darunavir samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de blootstelling aan colchicine verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is behandeling met colchicine en PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
ANTIMALARIAMIDDELEN		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48, en 60 uur	artemether AUC ↓ 16% artemether Cmin ↔ artemether Cmax ↓ 18% dihydroartemisinine AUC ↓ 18% dihydroartemisinine Cmin ↔ dihydroartemisinine Cmax ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine Cmin ↑ 126% lumefantrine Cmax ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↓ 13% darunavir Cmax ↔	De combinatie van PREZISTA met artemether/lumefantrine kan worden toegepast zonder dosisaanpassingen; echter door de verhoging in blootstelling aan lumefantrine, moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegepast.

ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine Rifapentine	Niet onderzocht. Rifapentine en rifampicine zijn sterke CYP3A-inductoren die een aanzienlijke daling van de concentraties van andere proteaseremmers blijken te veroorzaken. Dit kan resulteren in virologisch falen en ontwikkeling van resistentie (inductie van CYP450-enzymen). Bij pogingen om de verminderde blootstelling te compenseren door verhoging van de dosis van andere proteaseremmers met een lage dosis ritonavir, werd een hoge frequentie van leverreacties waargenomen met rifampicine.	Gelijktijdig gebruik van rifapentine met PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine 150 mg om de andere dag	rifabutine AUC** ↑ 55% rifabutine C_{min}** ↑ ND rifabutine C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-*O*-desacetylmetaboliet) De interactiestudie liet een vergelijkbare dagelijkse systemische blootstelling aan rifabutine zien tussen behandeling met alleen 300 mg eenmaal daags en bij behandeling met 150 mg om de andere dag in combinatie met PREZISTA/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), met een ca. tienvoudige verhoging in de dagelijkse blootstelling aan de actieve metaboliet 25-*O*-desacetylrifabutine. Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-*O*-desacetylmetaboliet) met een factor 1,6 toegenomen, terwijl de C_{max} een vergelijkbare waarde hield. Gegevens over de vergelijking met een referentiedosis van 150 mg eenmaal daags ontbreken. (Rifabutine is een inductor en substraat van CYP3A). Een verhoging van de systemische blootstelling aan darunavir werd waargenomen wanneer PREZISTA, samen toegediend met 100 mg ritonavir, werd toegediend in combinatie met rifabutine (150 mg om de andere dag).	Een vermindering van de rifabutinedosis met 75% van de gebruikelijke dosis van 300 mg/dag (d.w.z. 150 mg rifabutine om de andere dag) en intensievere controle op bijwerkingen gerelateerd aan rifabutine is vereist bij patiënten die de combinatie met PREZISTA gelijktijdig toegediend met ritonavir ontvangen. Bij veiligheidsproblemen dient een verdere verlenging van het doseringsinterval van rifabutine en/of het volgen van de rifabutineconcentraties te worden overwogen. De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie, moeten in acht worden genomen. Op basis van het veiligheidsprofiel van PREZISTA/ritonavir, is de verhoging van de blootstelling aan darunavir in aanwezigheid van rifabutine geen reden voor een dosisaanpassing van PREZISTA/ritonavir. Op basis van farmacokinetische modellen geldt deze dosisverlaging van 75% ook voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan 300 mg/dag.
CYTOSTATICA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus Irinotecan	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat PREZISTA de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt. (remming van CYP3A)	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir, wat mogelijk kan leiden tot toename van ongewenste voorvallen waarmee deze middelen gewoonlijk gepaard gaan. Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica wordt gecombineerd met PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir. Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		
Quetiapine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat PREZISTA de plasmaconcentraties van dit antipsychoticum verhoogt. (remming van CYP3A4)	Gelijktijdige toediening van PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir en quetiapine is gecontra-indiceerd aangezien het quetiapinegerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde concentraties van quetiapine kunnen tot coma leiden (zie rubriek 4.3).
Perfenazine Risperidon Thioridazine Lurasidon Pimozide Sertindol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat PREZISTA de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp)	Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik met PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir. Gelijktijdige toediening van PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir en lurasidon, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

BÈTABLOKKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat PREZISTA de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt. (remming van CYP2D6)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als PREZISTA gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers. Een lagere dosis van de bètablokker dient te worden overwogen.
CALCIUMKANAALBLOKKERS		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Niet onderzocht. PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan naar verwachting de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhogen. (remming van CYP3A en/of CYP2D6).	Klinische opvolging van de therapeutische werking en bijwerkingen wordt aanbevolen, als deze geneesmiddelen in combinatie met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, worden toegediend.
CORTICOSTEROÏDEN		
Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Fluticason: in een klinisch onderzoek waarin gedurende 7 dagen aan gezonde proefpersonen capsules met ritonavir 100 mg tweemaal daags tegelijk werden toegediend met 50 µg intranasaal fluticasonpropionaat (viermaal daags), stegen de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat significant, terwijl de intrinsieke cortisolspiegels daalden met ongeveer 86% (90%-betrouwbaarheidsinterval 82-89%). Sterkere effecten zijn te verwachten bij inhalatie van fluticason. Systemische effecten van corticosteroïden, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ritonavir en fluticason toegediend via inhalatie of intranasaal. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de plasmaconcentraties van ritonavir zijn niet bekend. Andere corticosteroïden: interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer PREZISTA gelijktijdig wordt toegediend met een lage dosis ritonavir, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.	Gelijktijdig gebruik van PREZISTA met een lage dosis ritonavir en corticosteroïden (alle toedieningswegen) die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïdeffecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroïden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdeffecten. Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.
Dexamethason (systemisch)	Niet onderzocht. Dexamethason kan de plasmaconcentraties van darunavir verlagen (inductie van CYP3A).	Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het wordt gegeven in combinatie met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of de farmacokinetische versterker ervan verlaagt. (CYP3A-inductie)	Indien gelijktijdig toegediend met PREZISTA en een lage dosis ritonavir, dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan te worden gemonitord.
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A proteaseremmers		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA samen met een lage dosis ritonavir kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van CYP3A en OATP1B)	Bij gebruik van PREZISTA met een lage dosis ritonavir is elbasvir/grazoprevir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen kan *geboost* PREZISTA de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir verhogen. (remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3)	Het wordt niet aanbevolen *geboost* PREZISTA gelijktijdig toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir.
KRUIDENMIDDELEN		

Sint-janskruid *(Hypericum perforatum)*	Niet onderzocht. Naar verwachting worden de plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir door sint-janskruid verlaagd (inductie van CYP450).	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet gelijktijdig worden gebruikt met producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.3). Als een patiënt reeds sint-janskruid inneemt, moet het sint-janskruid worden stopgezet en moet zo mogelijk de *viral load* worden gecontroleerd. De blootstelling aan darunavir (en ook aan ritonavir) kan stijgen bij het stopzetten van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir (remming van CYP3A).	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, met lovastatine en simvastatine, is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags	atorvastatine AUC ↑ 3-4-voudig atorvastatine C_{min} ↑ ≈5,5-10-voudig atorvastatine C_{max} ↑ ≈2-voudig #darunavir/ritonavir	Als combinatie van atorvastatine en PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gewenst is, wordt aanbevolen te beginnen met een dosis atorvastatine van 10 mg eenmaal daags. De dosis atorvastatine kan geleidelijk worden verhoogd op basis van de klinische respons.
Pravastatine 40 mg enkelvoudige dosis	pravastatine AUC ↑ 81%¶ pravastatine C_{min} ND pravastatine C_{max} ↑ 63% ¶ bij een beperkt aantal personen werd een tot vijfvoudige verhoging waargenomen	Als combinatie van pravastatine met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis pravastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.
Rosuvastatine 10 mg eenmaal daags	rosuvastatine AUC ↑ 48%‖ rosuvastatine C_{max} ↑ 144%‖ ‖ gebaseerd op gepubliceerde gegevens met darunavir/ritonavir	Als combinatie van rosuvastatine met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis rosuvastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.
ANDERE ANTILIPAEMICA		
Lomitapide	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat *geboost* PREZISTA de blootstelling aan lomitapide bij gelijktijdige toediening verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
H_2-RECEPTORANTAGONISTEN		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met H_2-receptorantagonisten.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Niet onderzocht. De blootstelling aan deze immunosuppressiva zal verhoogd zijn bij combinatie met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. (remming van CYP3A)	Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden.
Everolimus		Gelijktijdig gebruik van everolimus en PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen.
BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE		

Salmeterol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en darunavir, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en PREZISTA, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico voor cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinustachycardie.
NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID		
Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C_{min} ↓ 15% R(-) methadon C_{max} ↓ 24%	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met PREZISTA/ritonavir gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met PREZISTA/ritonavir wordt toegediend, kan een dosisverhoging van methadon nodig zijn vanwege inductie van de omzetting door ritonavir. Klinische opvolging is dus aan te raden, aangezien het bij sommige patiënten nodig kan zijn om de onderhoudstherapie aan te passen.
Buprenorfine/naloxon 8/2 mg–16/4 mg eenmaal daags	buprenorfine AUC ↓ 11% buprenorfine C_{min} ↔ buprenorfine C_{max} ↓ 8% norbuprenorfine AUC ↑ 46% norbuprenorfine C_{min} ↑ 71% norbuprenorfine C_{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C_{min} ND naloxon C_{max} ↔	De klinische relevantie van de verhoging van de farmacokinetische parameters van norbuprenorfine is niet vastgesteld. Mogelijk is het niet nodig de dosis van buprenorfine aan te passen als het tegelijkertijd wordt toegediend met PREZISTA/ritonavir, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Op basis van theoretische overwegingen kan *geboost* PREZISTA de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als *geboost* PREZISTA wordt toegediend in combinatie met deze analgetica.
ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN		
Drospirenon-ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags)	Niet onderzocht met darunavir/ritonavir.	Als PREZISTA gelijktijdig wordt toegediend met een product dat drospirenon bevat, wordt aanbevolen de patiënt klinisch op te volgen vanwege de mogelijkheid van hyperkaliëmie.
Ethinylestradiol Norethindron 35 μg/1 mg eenmaal daags	ethinylestradiol AUC ↓ 44% β ethinylestradiol C_{min} ↓ 62% β ethinylestradiol C_{max} ↓ 32% β norethindron AUC ↓ 14% β norethindron C_{min} ↓ 30% β norethindron C_{max} ↔ β β met darunavir/ritonavir	Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletietherapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.
OPIOÏDE ANTAGONISTEN		
Naloxegol	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA en naloxegol is gecontra-indiceerd.
FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS		
Voor de behandeling van erectiestoornissen Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In een interactiestudie# werd een vergelijkbare systemische blootstelling aan sildenafil waargenomen bij enkelvoudige inname van 100 mg sildenafil alleen en enkelvoudige inname van 25 mg sildenafil toegediend in combinatie met PREZISTA en een lage dosis ritonavir.	De combinatie van avanafil en PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 25 mg per 48 uur, vardenafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 2,5 mg per 72 uur of tadalafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 10 mg per 72 uur.

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie Sildenafil Tadalafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en darunavir, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van sildenafil of tadalafil verhogen. (remming van CYP3A)	Een veilige en effectieve dosis van sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gelijktijdig toegediend met PREZISTA en een lage dosis ritonavir, is niet vastgesteld. Er is een verhoogde mogelijkheid van bijwerkingen geassocieerd met sildenafil (waaronder visusstoornissen, hypotensie, verlengde erectieduur en syncope). Daarom is gelijktijdige toediening van PREZISTA met een lage dosis ritonavir en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met PREZISTA en een lage dosis ritonavir wordt niet aanbevolen.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol 20 mg eenmaal daags	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Buspiron Clorazepaat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteraal) Zolpidem	Niet onderzocht. Sedativa/hypnotica worden uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdig gebruik met PREZISTA/ritonavir kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de concentratie van deze geneesmiddelen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig gebruikt wordt met PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan dit een sterke verhoging veroorzaken van de concentratie van deze benzodiazepine. Gegevens over gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijk 3- tot 4-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van midazolam.	Klinische opvolging wordt aanbevolen als PREZISTA wordt toegediend in combinatie met deze sedativa/hypnotica en een lagere dosis van de sedativa/hypnotica dient te worden overwogen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met PREZISTA, samen met een lage dosis ritonavir, dient dat plaats te vinden op een intensive care afdeling of in een vergelijkbare setting waarin strikte klinische controle en gepaste medische behandeling in geval van een ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie verzekerd zijn. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan één dosis van midazolam wordt toegediend. PREZISTA met een lage dosis ritonavir en triazolam of oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Midazolam (oraal) Triazolam		
BEHANDELING VOOR VOORTIJDIGE EJACULATIE		
Dapoxetine	Niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA met dapoxetine is gecontra-indiceerd.
UROLOGISCHE MIDDELEN		
Fesoterodine Solifenacine	Niet onderzocht.	Met voorzichtigheid gebruiken. Volg bijwerkingen van fesoterodine of solifenacine op, dosisverlaging van fesoterodine of solifenacine kan nodig zijn.

Studies zijn uitgevoerd met doseringen die lager liggen dan de aanbevolen doses van darunavir of met een ander doseringsschema (zie rubriek 4.2 Dosering).
† De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van PREZISTA met 100 mg ritonavir en een andere HIV PI (bv. (fos)amprenavir en tipranavir) is niet bij hiv-patiënten vastgesteld. Volgens de huidige behandelrichtlijnen wordt een therapie met twee proteaseremmers in het algemeen niet aangeraden.
‡ Studie werd uitgevoerd met tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
In het algemeen moet bij de beslissing om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en derhalve voor het verminderen van het risico op verticale hiv-transmissie naar de pasgeborene, zowel rekening worden gehouden met de gegevens bij dieren als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar de uitkomst van een zwangerschap met darunavir bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, de ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

PREZISTA samen toegediend met een lage dosis ritonavir mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden, als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding
Het is niet bekend of darunavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Onderzoeken bij ratten hebben uitgewezen dat darunavir in de melk wordt uitgescheiden en dat hoge concentraties (1.000 mg/kg/dag) resulteerden in toxiciteit bij de nakomelingen.

Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moeten vrouwen geïnstrueerd worden geen borstvoeding te geven zolang ze PREZISTA innemen.

Om overdracht van hiv naar de zuigeling te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van darunavir op de vruchtbaarheid bij de mens. Darunavir vertoonde geen effect op de paring of de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

PREZISTA samen toegediend met ritonavir heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen. Er werd echter duizeligheid gemeld bij enkele patiënten die een behandeling kregen waarbij PREZISTA samen toegediend werd met een lage dosis ritonavir. Daarmee moet rekening gehouden worden bij de overweging of een patiënt in staat is een voertuig te besturen of machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma (met N=2613 voorbehandelde personen die begonnen met een behandeling met PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags), had 51,3% van de deelnemers minstens één bijwerking. De gemiddelde duur van de totale behandeling was 95,3 weken. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische studies werden gemeld en die spontaan werden gemeld, zijn diarree, nausea, rash, hoofdpijn en braken. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn acuut nierfalen, myocardinfarct, immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, trombocytopenie, osteonecrose, diarree, hepatitis en pyrexie.

In de analyse na 96 weken was het veiligheidsprofiel van PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij therapienaïeve personen vergelijkbaar met dat waargenomen met PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij personen die al eerder waren behandeld, met uitzondering van nausea, hetgeen bij therapienaïeve personen vaker werd waargenomen. Dit betrof voornamelijk nausea met milde intensiteit. In de analyse na 192 weken van de therapienaïeve personen die gedurende gemiddeld 162,5 weken werden behandeld met PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags, werden geen nieuwe bevindingen vastgesteld op het gebied van de veiligheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
Bijwerkingen zijn aangegeven per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen aangegeven in afnemende orde van ernst. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen waargenomen met darunavir/ritonavir in klinische studies en post-marketing

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentiecategorie	Bijwerking

Infecties en parasitaire aandoeningen	
soms	herpes simplex
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
soms	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
zelden	verhoogd aantal eosinofielen
Immuunsysteemaandoeningen	
soms	immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel)
Endocriene aandoeningen	
soms	hypothyreoïdie, verhoogd serum-thyroïd-stimulerend hormoon
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
vaak	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
soms	jicht, anorexie, verminderde eetlust, gewichtsafname, gewichtstoename, hyperglykemie, insulineresistentie, verlaagd *high density* lipoproteïne, verhoogde eetlust, polydipsie, verhoogd serumlactaatdehydrogenase
Psychische stoornissen	
vaak	slapeloosheid
soms	depressie, desoriëntatie, angst, slaapstoornis, abnormale dromen, nachtmerrie, verminderd libido
zelden	verwardheid, veranderde stemming, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
vaak	hoofdpijn, perifere neuropathie, duizeligheid
soms	lethargie, paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie, aandachtsstoornis, verminderd geheugen, somnolentie
zelden	syncope, convulsie, ageusie, slaapfaseritmestoornis
Oogaandoeningen	
soms	hyperemie van de conjunctiva, droog oog
zelden	visuele stoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
soms	vertigo
Hartaandoeningen	
soms	myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op elektrocardiogram, tachycardie
zelden	acuut myocardinfarct, sinusbradycardie, hartkloppingen

Bloedvataandoeningen	
soms	hypertensie, blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
soms	dyspneu, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel
zelden	rinorroe
Maagdarmstelselaandoeningen	
zeer vaak	diarree
vaak	braken, nausea, buikpijn, gestegen serumamylase, dyspepsie, opgezette buik, flatulentie
soms	pancreatitis, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, afteuze stomatitis, kokhalzen, droge mond, abdominaal ongemak, obstipatie, toegenomen lipase, oprispingen, orale dysesthesie
zelden	stomatitis, hematemese, cheilitis, droge lip, beslagen tong
Lever- en galaandoeningen	
vaak	gestegen alanine-aminotransferase
soms	hepatitis, cytolytische hepatitis, hepatische steatose, hepatomegalie, gestegen transaminase, gestegen aspartaataminotransferase, gestegen serumbilirubine, gestegen serum-alkalische fosfatase, gestegen gamma-glutamyltransferase
Huid- en onderhuidaandoeningen	
vaak	rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire en erythemateuze en jeukende uitslag), pruritus
soms	angio-oedeem, gegeneraliseerde rash, allergische dermatitis, netelroos, eczeem, erytheem, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, alopecia, acne, droge huid, nagelpigmentatie
zelden	DRESS, stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme, dermatitis, seborroïsche dermatitis, huidletsel, xeroderma
niet bekend	toxische epidermale necrolyse, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
soms	myalgie, osteonecrose, spierspasmen, spierzwakte, artralgie, pijn in extremiteit, osteoporose, gestegen serumcreatinefosfokinase
zelden	musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid
Nier- en urinewegaandoeningen	
soms	acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase, toegenomen creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nocturie, pollakisurie
zelden	verminderde renale creatinineklaring

zelden	kristal-nefropathie§
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
soms	erectiele disfunctie, gynecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
vaak	asthenie, vermoeidheid
soms	koorts, pijn op de borst, perifeer oedeem, malaise, zich warm voelen, prikkelbaarheid, pijn
zelden	koude rillingen, vreemd gevoel, xerosis

§ Bijwerking waargenomen in de post-marketingsetting. Op basis van de *guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009*), werd de frequentie van deze bijwerking in de post-marketingsetting vastgesteld met gebruik van de 'Regel van 3'.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Rash
Rash was in klinische studies meestal licht tot matig, trad vaak op binnen de eerste vier behandelweken en verdween bij voortzetting van de inname. Bij ernstige huidreactie, zie de waarschuwing in rubriek 4.4.

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van raltegravir bij voorbehandelde patiënten werd rash, ongeacht de oorzaak, vaker gezien bij behandelingen met PREZISTA/ritonavir + raltegravir in vergelijking met die met PREZISTA/ritonavir zonder raltegravir of raltegravir zonder PREZISTA/ritonavir. Rash door de onderzoeker beoordeeld als geneesmiddelgerelateerd, kwam in vergelijkbare mate voor. Het aantal voor blootstelling gecorrigeerde gevallen van rash (alle oorzaken) was respectievelijk 10,9, 4,2 en 3,8 per 100 patiëntjaren; voor geneesmiddelgerelateerde rash was dit respectievelijk 2,4, 1,1 en 2,3 per 100 patiëntjaren. De in klinische studies waargenomen rash was mild tot matig ernstig en leidde niet tot beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Afwijkingen in het bewegingsapparaat
Een toename van CPK, myalgie, myositis en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse, zijn gemeld bij gebruik van proteaseremmers, vooral in combinatie met NRTI's.

Gevallen van osteonecrose zijn gemeld, vooral bij patiënten met algemeen bekende risicofactoren, een gevorderde hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan een antiretrovirale combinatietherapie (ARCT). De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Bij hiv-patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie (ARCT) een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of residuele opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Bloedingen bij hemofiliepatiënten
Er zijn meldingen geweest van toegenomen spontane bloeding bij hemofiliepatiënten die antiretrovirale proteaseremmers kregen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De beoordeling van de veiligheid bij pediatrische patiënten is gebaseerd op de 48-weken-analyse van veiligheidsgegevens uit drie Fase II-studies. De volgende patiëntenpopulaties werden geëvalueerd (zie rubriek 5.1)*:*

- 80 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg die PREZISTA tabletten kregen toegediend samen met een lage dosis ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
- 21 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar en met een lichaamsgewicht van 10 kg tot < 20 kg (16 deelnemers van 15 kg tot < 20 kg) die PREZISTA suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend met een lage dosis ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
- 12 ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die PREZISTA tabletten kregen toegediend samen met een lage dosis ritonavir eenmaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1).

In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze pediatrische patiënten vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij de volwassen populatie.

Andere bijzondere populaties
Patiënten die eveneens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus
Van de 1.968 voorbehandelde patiënten die PREZISTA samen toegediend kregen met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), hadden 236 patiënten tevens een hepatitis B- of C- infectie. Patiënten met dergelijke co-infecties hadden zowel bij het begin van het onderzoek als na het starten met de medicatie een grotere kans op verhoogde spiegels van levertransaminase dan patiënten zonder chronische virale hepatitis (zie

rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

De ervaring met acute overdosering bij mensen met PREZISTA samen toegediend met een lage dosis ritonavir is beperkt. Eenmalige doseringen tot 3.200 mg van darunavir alleen - als drank - en tot 1.600 mg van de tabletformulering van darunavir in combinatie met ritonavir zijn aan gezonde vrijwilligers toegediend zonder schadelijke symptomatische effecten.

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosering met PREZISTA. De behandeling van overdosering met PREZISTA bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand van de patiënt. Aangezien darunavir sterk gebonden is aan eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot aanzienlijke verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmers, ATC-code: J05AE10.

Werkingsmechanisme
Darunavir is een inhibitor van de dimerisatie en van de katalytische activiteit van het hiv-1-protease (K_D van 4,5 x 10^{-12} M). Het remt selectief de splitsing (cleavage) van door hiv-gecodeerde gag-pol-polyproteïnen in cellen geïnfecteerd met het virus. Zo wordt de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels verhinderd.

Antivirale activiteit *in vitro*
Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane perifere mononucleaire bloedcellen en humane monocyten/macrofagen met mediane EC_{50}-waarden tussen 1,2 en 8,5 nM (0,7 tot 5,0 ng/ml). Darunavir vertoont antivirale activiteit *in vitro* tegen een brede groep van primaire isolaten van hiv-1-groep M (A, B, C, D, E, F, G) en groep O, met EC_{50}-waarden van < 0,1 tot 4,3 nM.

Deze EC_{50}-waarden liggen ver onder de 50% cellulaire toxiciteitsconcentratiegrens van 87 µM tot > 100 µM.

Resistentie
De *in vitro* selectie van tegen darunavir resistent virus van wild type hiv-1 was een langdurig proces (> 3 jaar). De geselecteerde virussen konden niet groeien in aanwezigheid van darunavirconcentraties boven 400 nM. Virussen die onder deze omstandigheden werden geselecteerd en een verminderde gevoeligheid vertoonden voor darunavir (23 - 50 maal) vertoonden 2 tot 4 aminozuursubstituties in het proteasegen. De verminderde gevoeligheid voor darunavir van de virussen die bij het selectie-experiment opkwamen, kon niet worden verklaard door het optreden van deze proteasemutaties.

De gegevens uit klinische studies bij ART-voorbehandelde patiënten (de *TITAN*-studie en de gecombineerde analyse van de *POWER* 1, 2 en 3 en de *DUET* 1 en 2 studies) lieten zien dat de virologische respons op PREZISTA gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir was afgenomen als er bij het begin van de studie (*baseline*) 3 of meer darunavir-RAM's (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L of M, T74P, L76V, I84V en L89V) aanwezig waren of als deze mutaties zich tijdens de behandeling ontwikkelden.

Een verhoging van de 'fold change'(FC) in EC_{50} van darunavir bij *baseline* ging gepaard met een verlaging van de virologische respons. Een lage en hoge klinische cut-off-waarde van 10 en 40 werden vastgesteld. Isolaten met een FC ≤ 10 bij *baseline* zijn gevoelig; isolaten met een FC > 10 tot 40 hebben een verlaagde gevoeligheid; isolaten met een FC > 40 zijn resistent (zie Klinische resultaten).

Virussen geïsoleerd uit patiënten op PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags die virologisch falen door rebound ondervonden, die bij het begin van de studie gevoelig waren voor tipranavir, bleven in een grote meerderheid van de gevallen na behandeling gevoelig voor tipranavir.

De laagste percentages van ontwikkeling van resistente hiv-virussen zijn waargenomen bij ART-naïeve patiënten die voor de eerste keer met

darunavir zijn behandeld in combinatie met een andere ART.

De onderstaande tabel toont de ontwikkeling van hiv-1 proteasemutaties en verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers bij gevallen van virologisch falen bij eindpunt in de studies *ARTEMIS*, *ODIN* en *TITAN*.

	ARTEMIS Week 192	ODIN Week 48		TITAN Week 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=298
Totaal aantal gevallen van virologisch falen[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Personen zonder suppressie ooit	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde *baseline*/*endpoint* genotypes, die bij eindpunt mutaties[b] ontwikkelden, n/N				
Primaire (belangrijke) PI-mutaties	0/43	1/60	0/42	6/28
PI-RAM's	4/43	7/60	4/42	10/28
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde *baseline/endpoint* fenotypes, die bij eindpunt verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers vertoonden t.o.v. *baseline*, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

[a] TLOVR non-VF gecensureerd algoritme gebaseerd op <50 hiv-1-RNA-kopieën per ml, behalve bij *TITAN* (< 400 hiv-1-RNA-kopieën/ml)
[b] IAS-USA-lijsten

Kruisresistentie
De darunavir-FC was lager dan 10 voor 90% van 3.309 klinische isolaten resistent voor amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir en/of tipranavir, waaruit blijkt dat virussen resistent voor de meeste PI's, gevoelig blijven voor darunavir.

Bij de gevallen van virologisch falen in de *ARTEMIS*-studie werd geen kruisresistentie met andere proteaseremmers waargenomen.

Klinische resultaten

Volwassen patiënten
Voor resultaten van klinische studies bij ART-naïeve volwassen patiënten, zie de Samenvatting van Productkenmerken van PREZISTA 400 mg en 800 mg tabletten of 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik.

Werkzaamheid van PREZISTA 600 mg tweemaal daags gelijktijdig toegediend met 100 mg ritonavir tweemaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten
Het bewijs van werkzaamheid van PREZISTA samen toegediend met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags) bij ART-voorbehandelde patiënten, is gebaseerd op de 96-weken-analyse van de Fase III-studie *TITAN* bij ART-voorbehandelde, lopinavir-naïeve patiënten, op de 48-weken-analyse van de Fase III-studie *ODIN* bij ART-voorbehandelde patiënten zonder DRV-RAM's, en op de analyses van de 96-wekengegevens uit de Fase IIb-studies *POWER* 1 en 2 bij ART-voorbehandelde patiënten met een hoge graad van PI-resistentie.

TITAN is een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label Fase III-studie waarin PREZISTA samen toegediend met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags) wordt vergeleken met lopinavir/ritonavir (400/100 mg tweemaal daags) bij ART-voorbehandelde, lopinavir-naïeve, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten. In beide armen werd een *optimised background regimen* (OBR) gebruikt dat bestond uit minstens twee antiretrovirale middelen (NRTI's met of zonder NNRTI's).

In de onderstaande tabel worden de werkzaamheidsgegevens van de 48-weken-analyse uit de *TITAN*-studie weergegeven.

TITAN			
Resultaten	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags + OBR N=297	Verschil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
mediane verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. *baseline* (x 10^6/l)[c]	88	81	

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme
b Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons
c NC=F

Na 48 weken werd niet-inferioriteit voor de virologische respons op de PREZISTA/ritonavir-behandeling aangetoond, gedefinieerd als het percentage patiënten met een hiv-1-RNA-waarde in plasma van < 400 en < 50 kopieën/ml (bij de gekozen grens van 12% voor niet-inferioriteit) voor zowel de *intent-to-treat*-populatie als de *per-protocol*-populatie. Deze resultaten werden bevestigd in de analyse van de gegevens van 96 weken behandeling in de *TITAN*-studie, waarbij in week 96 60,4% van de patiënten in de PREZISTA/ritonavir-arm < 50 kopieën/ml hiv-1-RNA had, tegen 55,2% in de lopinavir/ritonavir-arm [verschil: 5,2%, 95%-BI (-2,8; 13,1)].

ODIN is een gerandomiseerde, open-label Fase III-studie waarin PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags werd vergeleken met PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij hiv-1-geïnfecteerde, ART-voorbehandelde patiënten, waarbij testen op genotyperesistentie bij screening geen darunavir-RAM's lieten zien (d.w.z. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) en de patiënten bij screening >1000 hiv-1-RNA-kopieën per ml hadden. De analyse van de werkzaamheid is gebaseerd op 48 weken behandeling (zie de onderstaande tabel). In beide armen werd een *optimised background regimen* (OBR) van ≥ 2 NRTI's gebruikt.

ODIN			
Resultaten	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N=296	Verschil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Hiv-1-RNA bij aanvang (kopieën/ml) < 100.000 ≥ 100.000	 77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	 73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Aantal CD4+-cellen bij aanvang (x 10^6/l) ≥ 100 < 100	 75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	 72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	 2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
Hiv-1-stam Type B Type AE Type C Overig[c]	 70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	 64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	 6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Gemiddelde verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. aanvang (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme
b Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons
c Stammen A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF en CRF06_CPX
d Verschil in gemiddelden
e Op basis van Last Observation Carried Forward

Na 48 weken bleek de virologische respons, uitgedrukt in het percentage patiënten met <50 hiv-1-RNA-kopieën per ml plasma, bij een behandeling met PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags niet inferieur te zijn (bij de vooraf vastgestelde 12%-grens voor niet-inferioriteit) in vergelijking met PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags, zowel voor de ITT- als voor de OP-populaties.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een of meer mutaties die met darunavir-resistentie zijn geassocieerd (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën/ml of met <100 x 10^6 CD4+-cellen/l (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B.

POWER 1 *en* ***POWER 2*** zijn gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken waarin PREZISTA gelijktijdig toegediend met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags) werd vergeleken met een controlegroep die een door de onderzoeker gekozen schema van proteaseremmer(s) ontving, bij patiënten met een hiv-1-infectie bij wie eerder meer dan 1 schema met een proteaseremmer had gefaald. In beide studies werd een OBR gebruikt dat bestond uit ten minste 2 NRTI's met of zonder enfuvirtide (ENF).

De tabel hieronder toont de gegevens uit de 48- en 96-weken-analyses van de gepoolde *POWER* 1- en *POWER* 2-studies.

POWER 1 en POWER 2, gecombineerde gegevens						
	Week 48			Week 96		
Resultaten	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags n=131	Controle n=124	Verschil tussen behandelingen	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags n=131	Controle n=124	Verschil tussen behandelingen
Hiv-RNA < 50 kopieën/ml[a]	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%)[c]	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0)[c]
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline* (x 10^6/l)[b]	103	17	86 (57; 114)[c]	133	15	118 (83,9; 153,4)[c]

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme
b Gebaseerd op Last Observation Carried Forward
c 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

Analyses van de gegevens tijdens de 96 weken behandeling in de *POWER*-studies toonden een aanhoudende antiretrovirale doeltreffendheid en immunologisch voordeel aan.

Van de 59 patiënten die reageerden met een volledige virale suppressie (< 50 kopieën/ml) in week 48, bleven er 47 patiënten (80% van de responders in week 48) responders in week 96.

Baseline genotype of fenotype en virologische resultaten
Genotype bij *baseline* en de darunavir-FC bij *baseline* (verandering in gevoeligheid ten opzichte van de referentie) bleken voorspellende factoren te zijn voor het virologisch resultaat.

Percentage (%) patiënten met een respons (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml in week 24) op PREZISTA samen toegediend met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags) naar genotype bij baseline[a], darunavir-FC bij baseline en het gebruik van enfuvirtide (ENF): 'as treated'-analyse van de POWER- en de DUET-studies.

	Aantal mutaties bij *baseline*[a]				**DRV-FC bij *baseline*[b]**			
Respons (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml in week 24) %, n/N	**Alle groepen samen**	**0-2**	**3**	**≥ 4**	**Alle groepen samen**	**≤ 10**	**10-40**	**> 40**
Alle patiënten	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patiënten niet op ENF of met eerder gebruik van ENF[c]	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Patiënten voor het eerst op ENF[d]	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

a Aantal mutaties uit de lijst mutaties geassocieerd met verminderde respons op PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L of M, T74P, L76V, I84V of L89V)
b Fold change in EC_{50}
c 'Patiënten niet op ENF of met eerder gebruik van ENF' zijn patiënten die geen ENF gebruikten of die ENF gebruikten, maar niet voor het eerst
d 'Patiënten voor het eerst op ENF' zijn patiënten die ENF voor het eerst gebruikten

Pediatrische patiënten
Voor resultaten van klinische studies in ART-naïeve pediatrische patiënten van 12 tot 17 jaar, zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor PREZISTA 400 mg en 800 mg tabletten of PREZISTA 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik.

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten vanaf de leeftijd van 6 jaar tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg
DELPHI is een open-label, Fase II-studie waarin de farmacokinetiek, de veiligheid, de tolerantie en de werkzaamheid van PREZISTA samen met een

lage dosis ritonavir werden onderzocht bij 80 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg. Deze patiënten kregen PREZISTA/ritonavir tweemaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2 voor aanbevelingen voor de dosering gebaseerd op het lichaamsgewicht). De virologische respons werd gedefinieerd als een daling van de plasma-hiv-1-RNA-*viral load* van ten minste 1,0 $\log_{10}$ ten opzichte van *baseline*.

In de studie konden patiënten die het risico liepen om de behandeling te staken wegens intolerantie voor ritonavir oplossing voor oraal gebruik (bv. afkeer van de smaak), overschakelen op de capsules. Van de 44 patiënten die de ritonavir oplossing voor oraal gebruik namen, schakelden er 27 over op de 100 mg capsules; ze overschreden de dosis ritonavir gebaseerd op het lichaamsgewicht zonder wijzigingen in het waargenomen veiligheidsprofiel.

DELPHI	
Resultaten in week 48	PREZISTA/ritonavir N=80
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	47,5% (38)
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	147

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme.
b Non-completer wordt geregistreerd als falen: patiënten die voortijdig stopten, worden geregistreerd met een verandering gelijk aan 0.

Volgens het TLOVR niet-virologisch falen gecensureerd algoritme, vertoonden 24 (30,0%) patiënten virologisch falen; 17 (21,3%) van deze patiënten waren rebounders en 7 (8,8%) patiënten waren non-responders.

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar
De farmacokinetiek, veiligheid, tolerantie en werkzaamheid van PREZISTA/ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen bij 21 ART-voorbehandelde hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar met een gewicht van 10 kg tot < 20 kg werd beoordeeld in een open-label, Fase II-studie, ***ARIEL***. Patiënten kregen een tweemaal daags behandelingsregime op basis van het lichaamsgewicht: patiënten van 10 kg tot < 15 kg kregen darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg tweemaal daags en patiënten van 15 kg tot < 20 kg kregen darunavir/ritonavir 375/50 mg tweemaal daags. Op week 48 werd de virologische respons, gedefinieerd als het percentage patiënten met bevestigde hiv-1-RNA-*viral load* in het plasma van < 50 kopieën/ml, beoordeeld bij 16 pediatrische patiënten van 15 kg tot < 20 kg en 5 pediatrische patiënten van 10 kg tot < 15 kg die PREZISTA/ritonavir kregen in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanbevelingen op basis van lichaamsgewicht).

ARIEL		
Resultaten op week 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg tot < 15 kg N=5	15 kg tot < 20 kg N=16
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ percentage verandering t.o.v. *baseline*[b]	4	4
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	16	241

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme.
b NC=F

Er zijn beperkte werkzaamheidsgegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten van minder dan 15 kg en er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan.

Zwangerschap en postpartum
Darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) in combinatie met een *background*-regime werd geëvalueerd in een klinische studie bij 36 zwangere vrouwen (18 in elke arm) tijdens het tweede en het derde trimester en postpartum. De virologische respons bleef gedurende de hele studieperiode in beide armen behouden. Er trad geen transmissie op van de moeder naar het kind bij de zuigelingen die waren geboren bij de 31 proefpersonen die tot en met de bevalling op antiretrovirale behandeling bleven. Er waren geen nieuwe klinisch relevante bevindingen op het gebied van veiligheid ten opzichte van het bekende veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir bij hiv-1-geïnfecteerde volwassenen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van darunavir, samen toegediend met ritonavir, zijn onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten. De blootstelling aan darunavir was bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten hoger dan bij gezonde proefpersonen. De toegenomen blootstelling aan darunavir bij hiv-1-patiënten, in vergelijking met gezonde proefpersonen, kan verklaard worden door de hogere concentraties van α_1-zuur glycoproteïne bij hiv-1-patiënten, wat leidt tot een sterkere binding van darunavir aan α_1-zuur glycoproteïne in het plasma, en daardoor tot hogere plasmaconcentraties.

Darunavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A. Ritonavir inhibeert CYP3A, waardoor de plasmaconcentraties van darunavir aanzienlijk stijgen.

Absorptie
Darunavir wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie van darunavir in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir wordt over het algemeen binnen 2,5 - 4,0 uur bereikt.

De absolute orale biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis van 600 mg darunavir alleen was ongeveer 37% en steeg tot ongeveer 82% in aanwezigheid van 100 mg ritonavir tweemaal daags. Het totale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was ongeveer een veertienvoudige toename in de systemische blootstelling aan darunavir, wanneer een eenmalige dosis van 600 mg darunavir oraal werd toegediend in combinatie met ritonavir 100 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.4).

Bij toediening zonder voedsel ligt de relatieve biologische beschikbaarheid van darunavir in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir 30% lager dan bij inname met voedsel. Daarom dienen PREZISTA tabletten ingenomen te worden met ritonavir en met voedsel. Het type voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir.

Distributie
Darunavir is voor ongeveer 95% aan plasma-eiwitten gebonden. Darunavir bindt hoofdzakelijk aan α_1-zuur glycoproteïne in het plasma.

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van darunavir alleen 88,1 ± 59,0 l (gemiddelde ± SD). Dit nam toe tot 131 ± 49,9 l (gemiddelde ± SD) in aanwezigheid van 100 mg ritonavir 2x per dag.

Biotransformatie
In vitro onderzoeken met humane levermicrosomen (HLM's) wijzen erop dat darunavir hoofdzakelijk via oxidatie wordt gemetaboliseerd. Darunavir wordt sterk gemetaboliseerd door het CYP-systeem in de lever en bijna uitsluitend door het isozym CYP3A4. Een onderzoek met ^{14}C-darunavir bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat de meeste radioactiviteit in het plasma na een eenmalige dosis van 400/100 mg darunavir met ritonavir afkomstig was van de oorspronkelijk toegediende werkzame stof. Ten minste 3 oxidatieve metabolieten van darunavir zijn bij mensen geïdentificeerd; ze vertoonden alle een minstens 10 keer lagere activiteit dan die van darunavir ten opzichte van wild type hiv.

Eliminatie
Na een dosis van 400/100 mg ^{14}C-darunavir met ritonavir kon ongeveer 79,5% en 13,9% van de toegediende dosis van ^{14}C-darunavir worden teruggevonden in respectievelijk feces en urine. Ongeveer 41,2% en 7,7% van de toegediende dosis darunavir werd onveranderd uitgescheiden in respectievelijk feces en urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van darunavir was ongeveer 15 uur bij combinatie met ritonavir.
De intraveneuze klaring van darunavir alleen (150 mg) en in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir was respectievelijk 32,8 l/uur en 5,9 l/uur.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
Uit onderzoek naar de farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir tweemaal daags bij 74 voorbehandelde pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar, met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg, bleek dat de toegediende, op gewicht gebaseerde dosis van PREZISTA/ritonavir resulteerde in een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bij volwassenen die PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen toegediend (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir tweemaal daags bij 14 voorbehandelde pediatrische patiënten, in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar en met een gewicht van ten minste 15 kg tot < 20 kg, liet zien dat op gewicht gebaseerde doseringen leidden tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tweemaal per dag kregen (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 12 ART-naïeve pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg, liet zien dat PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags leidde tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen. Daarom mag dezelfde eenmaaldaagse dosering gebruikt worden bij voorbehandelde adolescenten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2).
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 10 voorbehandelde pediatrische patiënten van 3 tot < 6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg tot < 20 kg, liet zien dat doseringen op basis van het lichaamsgewicht resulteerden in een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die die werd bereikt bij volwassenen die PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen (zie rubriek 4.2). Bovendien bevestigden farmacokinetische modellen en simulatie van blootstellingen aan darunavir bij pediatrische patiënten met leeftijden van 3 tot < 18 jaar de blootstellingen aan darunavir zoals waargenomen in de klinische studies. Dit maakte het mogelijk doseringsschema's met eenmaaldaagse inname van PREZISTA/ritonavir op basis van het lichaamsgewicht vast te stellen voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg die ofwel ART-naïef zijn, ofwel zijn voorbehandeld, geen DRV-RAM's* hebben en in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l hebben (zie rubriek 4.2).
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

Oudere personen
Farmacokinetische populatieanalyse van hiv-patiënten wees uit dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk verschilt binnen de onderzochte leeftijdsgroep (18 tot 75 jaar) (n=12, leeftijd ≥ 65) (zie rubriek 4.4). Er waren echter slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Geslacht
Farmacokinetische populatieanalyse wees op een iets hogere blootstelling aan darunavir (16,8%) bij vrouwelijke hiv-patiënten in vergelijking met mannen. Dit verschil is niet klinisch relevant.

Nierinsufficiëntie
Resultaten van een massabalansonderzoek met ^{14}C-darunavir met ritonavir toonde aan dat ongeveer 7,7% van de toegediende dosis van darunavir onveranderd wordt uitgescheiden in de urine.

Hoewel darunavir niet werd bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie, toonde een farmacokinetische analyse van de populatie aan dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk werd veranderd bij hiv-patiënten met matig-ernstige nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 60 ml/min, n=20) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie
Darunavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek met meerdere doseringen met PREZISTA, samen met ritonavir (600/100 mg) tweemaal daags, werd aangetoond dat de totale plasmaconcentraties van darunavir bij deelnemers met lichte (Child-Pugh klasse A, n=8) en matig-ernstige (Child-Pugh klasse B, n=8) leverinsufficiëntie vergelijkbaar waren met die bij gezonde vrijwilligers. De plasmaconcentraties van ongebonden darunavir lagen echter respectievelijk ongeveer 55% (Child-Pugh klasse A) en 100% (Child-Pugh klasse B) hoger. De klinische betekenis van deze toename is niet bekend. PREZISTA moet bij dergelijke patiënten dan ook met voorzichtigheid worden gebruikt. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van darunavir is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Zwangerschap en postpartum
De blootstelling aan totaal darunavir en ritonavir na inname van darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags en darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime was tijdens de zwangerschap in het algemeen lager dan postpartum. Voor ongebonden (d.w.z. actief) darunavir waren de farmacokinetische parameters tijdens de zwangerschap echter minder verlaagd ten opzichte van postpartum, als gevolg van een hogere ongebonden fractie van darunavir tijdens de zwangerschap in vergelijking met postpartum.

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum

Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)	**Tweede zwangerschaps-trimester (n=12)[a]**	**Derde zwangerschaps-trimester (n=12)**	**Postpartum (6-12 weken) (n=12)**
C_{max}, ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC_{12h}, ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min}, ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

[a] n=11 voor AUC_{12h}

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum

Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)	**Tweede zwangerschaps-trimester (n=17)**	**Derde zwangerschaps-trimester (n=15)**	**Postpartum (6-12 weken) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC_{24h}, ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min}, ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{12h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 28%, 26% en 26% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C_{max}, AUC_{12h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 18% en 16% lager en 2% hoger dan postpartum.

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 33%, 31% en 30% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 29%, 32% en 50% lager dan postpartum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken bij dieren met blootstelling tot klinisch werkzame concentraties werden met darunavir alleen uitgevoerd bij muizen, ratten en honden en in combinatie met ritonavir bij ratten en honden.

In toxicologische onderzoeken met herhaalde toediening bij muizen, ratten en honden werd er slechts een beperkt effect waargenomen van de behandeling met darunavir. Bij knaagdieren waren de doelorganen het hematopoëtisch systeem, het bloedstollingssysteem, de lever en de schildklier. Een variabele maar beperkte daling van de rodebloedcelparameters werd waargenomen, samen met stijgingen in de geactiveerde partiële tromboplastinetijd.

Veranderingen werden waargenomen in de lever (hypertrofie van de hepatocyten, vacuolevorming, verhoogde leverenzymen) en in de schildklier (hypertrofie van de follikels). Bij de rat leidde de combinatie darunavir met ritonavir tot een lichte toename van het effect op de parameters van rode bloedcellen, de lever en de schildklier en tot een verhoogde incidentie van fibrose in de eilandjes in de pancreas (alleen bij mannetjesratten) in vergelijking met behandeling met darunavir alleen. Bij honden werden er geen belangrijke aanwijzingen voor toxiciteit of doelorganen gevonden bij blootstellingen equivalent aan een klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis.

In een onderzoek bij ratten nam het aantal corpora lutea en het aantal innestelingen af als er sprake was van toxiciteit bij het moederdier. Verder waren er geen effecten op het paargedrag of de vruchtbaarheid met darunavir tot 1.000 mg/kg/dag en de blootstellingsconcentraties onder die (AUC - 0,5 maal) bij mensen bij de klinisch aanbevolen dosis. Voor dezelfde doseringen was er bij ratten en konijnen geen teratogeniciteit met darunavir alleen, en bij combinatie met ritonavir ook niet bij muizen. De blootstellingsconcentraties waren lager dan die met de aanbevolen klinische dosis voor mensen. In een evaluatie van pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten veroorzaakte darunavir, met en zonder ritonavir, een voorbijgaande daling van de toename van het lichaamsgewicht van de nakomelingen vóór het spenen en er was een lichte vertraging in het opengaan van de ogen en de oren. Darunavir in combinatie met ritonavir veroorzaakte een vermindering in het aantal jongen die op de 15e dag van de lactatieperiode een schrikrespons vertoonden en een verlaagde overleving van de jongen tijdens de lactatie. Deze effecten kunnen secundair zijn aan de blootstelling van de jongen aan de werkzame stof via de melk en/of aan de toxiciteit voor het moederdier. Het functioneren na spenen werd niet beïnvloed door gebruik van darunavir alleen of in combinatie met ritonavir. Bij juveniele ratten waaraan tot op dag 23-26 darunavir werd toegediend, werd een verhoogde sterfte waargenomen, met convulsies bij sommige dieren. De blootstelling in plasma, lever en hersenen lag aanzienlijk hoger dan bij volwassen ratten na toedienen van vergelijkbare doses in mg/kg tussen dag 5 en dag 11 van hun leven. Na dag 23 van hun leven was de blootstelling vergelijkbaar met deze bij volwassen ratten. De verhoogde blootstelling was waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk te wijten aan de immaturiteit van de geneesmiddel metaboliserende enzymen in jongere dieren. Er werd geen behandelingsgerelateerde mortaliteit waargenomen bij juveniele ratten bij toediening van 1.000 mg/kg darunavir (enkele dosis) op dag 26 van hun leven of 500 mg/kg (herhaalde dosering) van dag 23 tot dag 50 van hun leven, en de blootstellingen en het toxiciteitsprofiel waren vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassen ratten.

Vanwege onzekerheden over de ontwikkelingssnelheid van de menselijke bloed-hersenbarrière en leverenzymen, mag PREZISTA met een lage dosis ritonavir niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar.

Darunavir werd op carcinogene eigenschappen beoordeeld door middel van orale toediening per maagsonde aan muizen en ratten gedurende periodes tot 104 weken. Aan muizen werden dagelijkse doseringen van 150, 450 en 1.000 mg/kg toegediend en aan ratten doseringen van 50, 150 en 500 mg/kg. Bij mannelijke en vrouwelijke dieren van beide soorten werden dosisgerelateerde toenamen van de incidenties van hepatocellulaire adenomen en carcinomen waargenomen. Bij mannelijke ratten werden folliculaire celadenomen van de schildklier waargenomen. De toediening van darunavir leidde niet tot een statistisch significante toename van de incidentie van andere goedaardige of kwaadaardige neoplasieën bij muizen of ratten. De waargenomen hepatocellulaire tumoren en schildkliertumoren bij knaagdieren worden geacht slechts een beperkte relevantie voor de mens te hebben. Herhaalde toediening van darunavir aan ratten leidde tot inductie van microsomale leverenzymen en tot een toegenomen eliminatie van schildklierhormoon, waardoor ratten – maar niet mensen – vatbaarder zijn voor schildkliertumoren. Bij de hoogste onderzochte doseringen was de systemische blootstelling (op basis van de AUC) aan darunavir tussen 0,4 en 0,7 keer zo hoog (muizen) en tussen 0,7 en 1 keer zo hoog (ratten) ten opzichte van de waarden gezien bij de mens bij de aanbevolen therapeutische doses.

Na toediening van darunavir gedurende 2 jaar met een blootstelling gelijk aan of lager dan de blootstelling bij de mens, werden veranderingen van de nieren waargenomen bij muizen (nefrose) en bij ratten (chronische progressieve nefropathie).

Darunavir was niet mutageen of genotoxisch in een reeks van *in vitro* en *in vivo* tests waaronder de bacteriële reverse mutatie (Ames-test), chromosomale afwijking bij humane lymfocyten en de *in vivo* micronucleus-test bij muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

PREZISTA 75 mg filmomhulde tabletten
Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling van de tablet
Poly(vinylalcohol) – gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)
Talk

PREZISTA 150 mg filmomhulde tabletten
Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling van de tablet
Poly(vinylalcohol) – gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)
Talk

PREZISTA 600 mg filmomhulde tabletten
Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Filmomhulling van de tablet
Poly(vinylalcohol) – gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Oranjegeel S (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PREZISTA 75 mg filmomhulde tabletten
Opake, witte, hogedensiteitpolyethyleen (HDPE), 160 ml fles met een inhoud van 480 tabletten, met polypropyleen (PP) kindveilige dop.
Verpakkingsgrootte: één fles.

PREZISTA 150 mg filmomhulde tabletten
Opake, witte, hogedensiteitpolyethyleen (HDPE), 160 ml fles met een inhoud van 240 tabletten, met polypropyleen (PP) kindveilige dop.
Verpakkingsgrootte: één fles.

PREZISTA 600 mg filmomhulde tabletten
Opake, witte, hogedensiteitpolyethyleen (HDPE) fles van 160 ml met een inhoud van 60 tabletten, met polypropyleen (PP) kindveilige dop.
Verpakkingsgrootte: één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PREZISTA 75 mg filmomhulde tabletten
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg filmomhulde tabletten
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg filmomhulde tabletten
EU/1/06/380/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2007
Datum van laatste verlenging: 18 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/11/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).