NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PREZISTA 400 mg filmomhulde tabletten
PREZISTA 800 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PREZISTA 400 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg darunavir (als ethanolaat).

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 0,834 mg oranjegeel S (E110).

PREZISTA 800 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir (als ethanolaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

PREZISTA 400 mg filmomhulde tabletten
Filmomhulde tablet.
Licht-oranje ovale tablet van 19,1 mm lang, waarop '400MG' aan de ene kant en 'TMC' aan de andere kant werd ingebracht.

PREZISTA 800 mg filmomhulde tabletten
Filmomhulde tablet.
Donkerrode ovale tablet van 20,0 mm lang, waarop '800' aan de ene kant en 'T' 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).

PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, aangewezen voor de behandeling van infecties met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) (zie rubriek 4.2).

PREZISTA 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de juiste doseringsschema's op te stellen voor de behandeling van hiv-1-infectie bij volwassen en pediatrische patiënten vanaf de leeftijd van 3 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg, die:

- antiretroviraal (ART)-naïef zijn (zie rubriek 4.2);
- ART-voorbehandeld zijn en die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's) hebben en die in het plasma een hoeveelheid hiv-1-RNA van < 100.000 kopieën/ml hebben en ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l. Bij de beslissing een behandeling met PREZISTA in te stellen bij dergelijke ART-voorbehandelde patiënten dient het gebruik van PREZISTA te worden geleid door onderzoek van het genotype (zie rubrieken 4.2, 4.3, 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.

Het interactieprofiel van darunavir hangt af van welke farmacokinetische versterker wordt gebruikt: ritonavir of cobicistat. Voor darunavir kunnen daarom verschillende contra-indicaties en aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden, afhankelijk van of de stof wordt *geboost* met ritonavir of met cobicistat (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Dosering
PREZISTA moet altijd oraal worden toegediend met cobicistat of met een lage dosis ritonavir als versterker van de farmacokinetiek en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat of ritonavir - al naar gelang wat van toepassing is - moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met PREZISTA wordt ingesteld. Cobicistat is niet bestemd voor gebruik in een tweemaaldaags regime of voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

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-naïeve volwassen patiënten
Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags ingenomen met cobicistat 150 mg eenmaal daags of met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel. PREZISTA 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen.

ART-voorbehandelde volwassen patiënten
De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Voor ART-voorbehandelde volwassenen 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 4.1), kan een schema van 800 mg eenmaal daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags of met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, worden gebruikt. PREZISTA 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen.
- Bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als een test op het hiv-1-genotype niet beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema 600 mg tweemaal daags, in te nemen met ritonavir 100 mg tweemaal daags en met voedsel. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van PREZISTA 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik, 75 mg, 150 mg en 600 mg tabletten.

* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V.

ART-naïeve pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg)
Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir eenmaal daags met voedsel, of 800 mg eenmaal daags, in te nemen met cobicistat 150 mg eenmaal daags met voedsel (bij adolescente patiënten van 12 jaar of ouder). PREZISTA 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het regime van 800 mg eenmaal daags te realiseren. Het is niet vastgesteld welke dosis van cobicistat moet worden gebruikt samen met PREZISTA bij kinderen jonger dan 12 jaar.

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg)
Het is niet vastgesteld welke dosis van cobicistat moet worden gebruikt samen met PREZISTA bij kinderen jonger dan 12 jaar.

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Bij ART-voorbehandelde patiënten die geen 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 4.1), kan een doseringsschema worden gebruikt van 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, of van 800 mg eenmaal daags, in te nemen met cobicistat 150 mg eenmaal daags met voedsel (bij

adolescente patiënten van 12 jaar of ouder). PREZISTA 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen. De dosis van cobicistat die met PREZISTA moet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, is niet vastgesteld.

- Bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als een test op het hiv-1-genotype niet beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van PREZISTA 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik, PREZISTA 75 mg, 150 mg en 600 mg tabletten.

* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

Advies over gemiste doses
Als het vergeten van een eenmaal daagse dosis PREZISTA en/of cobicistat of ritonavir wordt opgemerkt binnen 12 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt de voorgeschreven dosis PREZISTA met cobicistat of ritonavir zo snel mogelijk met voedsel innemen. Als de vergeten dosis later dan 12 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 darunavir in aanwezigheid van cobicistat of ritonavir en het aanbevolen dosisinterval van ongeveer 24 uur.

Als een patiënt binnen 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe dosis PREZISTA met cobicistat of 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 cobicistat of 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 derhalve dient PREZISTA bij deze leeftijdsgroep met voorzichtigheid te worden gebruikt (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 voor darunavir/ritonavir bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan en daarom kan er geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van darunavir/cobicistat bij deze patiënten.

Cobicistat remt de tubulaire secretie van creatinine en kan een matige toename in serumcreatinine en een matige afname in creatinineklaring veroorzaken. Als gevolg daarvan kan het gebruik van de creatinineklaring als schatting van de renale eliminatiecapaciteit misleidend zijn. Daarom mag cobicistat als farmacokinetische versterker van darunavir niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien voor een gelijktijdig toegediend middel dosisaanpassing noodzakelijk is op basis van de creatinineklaring (bijv. emtricitabine, lamivudine, tenofovirdisoproxil (als fumaraat, fosfaat of succinaat) of adefovirdipovoxil).

Raadpleeg voor informatie over cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

Pediatrische patiënten
PREZISTA mag niet worden gebruikt bij kinderen

- jonger dan 3 jaar wegens bezorgdheden rond de veiligheid (zie rubrieken 4.4 en 5.3) of
- 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 ingenomen met cobicistat mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 3 t/m 11 jaar met een lichaamsgewicht van < 40 kg, aangezien de dosis van cobicistat die bij deze kinderen gebruikt zou moeten worden, niet is vastgesteld (zie de rubrieken 4.4 en 5.3).

PREZISTA 400 en 800 mg tabletten zijn niet geschikt voor deze patiëntengroep. Andere formuleringen zijn beschikbaar, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg tabletten en 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik.

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).

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Daarom dient therapie met PREZISTA/cobicistat niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met PREZISTA/cobicistat overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.4 en 4.6). PREZISTA/ritonavir kan worden overwogen als alternatief.

Wijze van toediening
Patiënten dienen de instructie te krijgen PREZISTA in te nemen met cobicistat of 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).

Gelijktijdige toediening met een van de volgende geneesmiddelen vanwege de verwachte daling in plasmaconcentraties van darunavir, ritonavir en cobicistat en het mogelijke verlies van therapeutisch effect (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Het volgende geldt voor darunavir *geboost* met ofwel ritonavir ofwel cobicistat:

- het combinatieproduct lopinavir/ritonavir (zie rubriek 4.5)
- sterke CYP3A-inducerende middelen zoals rifampicine en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdige toediening zal naar verwachting de plasmaconcentraties van darunavir, ritonavir en cobicistat verlagen, hetgeen zou kunnen leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Het volgende geldt voor darunavir *geboost* met cobicistat, maar niet wanneer *geboost* met ritonavir:

- darunavir *geboost* met cobicistat is gevoeliger voor inductie van CYP3A dan darunavir *geboost* met ritonavir. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-inducerende middelen is gecontra-indiceerd, aangezien deze de blootstelling aan cobicistat en darunavir kunnen verminderen, hetgeen leidt tot verlies van therapeutisch effect. Sterke CYP3A-inducerende middelen zijn bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Darunavir *geboost* met ofwel ritonavir ofwel cobicistat remt de eliminatie van werkzame stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A, wat resulteert in een verhoogde blootstelling aan het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Daarom is een gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, gecontra-indiceerd (dit geldt voor darunavir *geboost* met ofwel ritonavir ofwel cobicistat). Deze werkzame stoffen zijn onder andere:

- alfuzosine
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine, systemisch lidocaïne
- 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 400 mg of 800 mg moet altijd oraal worden gegeven met cobicistat of met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker, en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.2). De Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat of van ritonavir - al naar gelang wat van toepassing is - moet daarom worden geraadpleegd voordat een 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 concentraties van darunavir. Het wordt niet aanbevolen de dosis van cobicistat of 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).

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens het tweede en derde trimester blijkt te resulteren in een lage blootstelling aan darunavir, met een daling van de C_{min}-spiegels met ongeveer 90% (zie rubriek 5.2). De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende *boostende* werking. De substantiële daling van de blootstelling aan darunavir kan resulteren in virologisch falen en in een verhoogd risico op transmissie van de hiv-infectie van moeder op kind. Daarom dient therapie met PREZISTA/cobicistat niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met PREZISTA/cobicistat overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.6). PREZISTA gegeven met een lage dosis ritonavir kan worden overwogen als alternatief.

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 met 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 met 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, gebruikt in combinatie met cobicistat of met een lage dosis 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, gebruikt in combinatie met cobicistat of met een lage dosis ritonavir.

Indien er bij patiënten die PREZISTA in combinatie met cobicistat of met een lage dosis 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). Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan en daarom kan er geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van darunavir/cobicistat bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Cobicistat vermindert de geschatte creatinineklaring door remming van de tubulaire secretie van creatinine. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer darunavir met cobicistat wordt toegediend aan patiënten bij wie de geschatte creatinineklaring wordt gebruikt om doseringen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen aan te passen (zie rubriek 4.2 en de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat).

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om vast te stellen of gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en cobicistat gepaard gaat met een hoger risico op renale bijwerkingen in vergelijking met schema's met tenofovirdisoproxil zonder cobicistat.

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
Er zijn diverse interactiestudies uitgevoerd met darunavir in doseringen die lager zijn dan de aanbevolen dosis. De effecten op de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen derhalve onderschat worden en klinische opvolging van de veiligheid kan daarom geïndiceerd zijn. Voor de volledige informatie over interacties met andere geneesmiddelen: zie rubriek 4.5.

Farmacokinetische versterker en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen
Darunavir heeft verschillende interactieprofielen, afhankelijk van of de stof wordt *geboost* met ritonavir of met cobicistat:

- darunavir *geboost* met cobicistat is gevoeliger voor CYP3A-inductie: gelijktijdig gebruik van darunavir/cobicistat en sterke CYP3A-inducerende middelen is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en gelijktijdig gebruik met zwakke tot matige CYP3A-inducerende middelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van darunavir/ritonavir en darunavir/cobicistat met sterke CYP3A-inducerende middelen zoals lopinavir/ritonavir, rifampicine en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- in tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerende effecten op enzymen of transporteiwitten (zie rubriek 4.5). Indien van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt overgeschakeld op cobicistat, is voorzichtigheid geboden tijdens de eerste twee weken van behandeling met darunavir/cobicistat, in het bijzonder wanneer de doses van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn getitreerd of aangepast tijdens het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker. Een dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan in deze gevallen noodzakelijk zijn.

Efavirenz in combinatie met *geboost* PREZISTA 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 de Samenvatting van de Productkenmerken van PREZISTA 75 mg, 150 mg en 600 mg tabletten (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 400 mg tabletten bevatten oranjegeel S (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

PREZISTA 400 mg en 800 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

Het interactieprofiel van darunavir kan verschillen, afhankelijk van of ritonavir of cobicistat als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. De aanbevelingen gegeven voor gelijktijdig gebruik van darunavir en andere geneesmiddelen kunnen daarom verschillend zijn, afhankelijk van of darunavir wordt *geboost* met ritonavir of met cobicistat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Voorzichtigheid is tijdens de beginperiode van de behandeling ook geboden indien overgeschakeld wordt van ritonavir naar cobicistat als farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir (ritonavir als farmacokinetische versterker)
Darunavir en ritonavir worden gemetaboliseerd door CYP3A. Van geneesmiddelen die activiteit van CYP3A induceren, zou men verwachten dat ze de klaring van darunavir en van ritonavir verhogen, hetgeen zou leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van deze stoffen en bijgevolg van darunavir. Dit zou kunnen leiden tot een verlies van therapeutisch effect en mogelijke resistentieontwikkeling (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Stoffen die CYP3A induceren en die gecontra-indiceerd zijn, zijn bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid en lopinavir.

Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met andere geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan de klaring van darunavir en ritonavir verminderen. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir. Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmende stoffen wordt niet aanbevolen en voorzichtigheid is geboden. Deze interacties staan in de tabel hieronder beschreven. Voorbeelden zijn indinavir, azol-antimycotica zoals clotrimazol.

Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir (cobicistat als farmacokinetische versterker)
Darunavir en cobicistat worden gemetaboliseerd door CYP3A, en gelijktijdige toediening met CYP3A-inducerende middelen kan daarom leiden tot subtherapeutische plasmablootstelling aan darunavir. Darunavir *geboost* met cobicistat is gevoeliger voor CYP3A-inductie dan darunavir *geboost* met ritonavir: gelijktijdige toediening van darunavir/cobicistat met geneesmiddelen die CYP3A sterk induceren (bijv. sint-janskruid, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van darunavir/cobicistat met zwakke tot matige CYP3A-inducerende middelen (bijv. efavirenz, etravirine, nevirapine, fluticason en bosentan) wordt niet aanbevolen (zie de interactietabel hieronder).

Voor gelijktijdige toediening met sterk CYP3A4-remmende middelen zijn dezelfde aanbevelingen van toepassing, ongeacht of darunavir wordt *geboost* met ritonavir of met cobicistat (zie de betreffende alinea hierboven).

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.

Darunavir 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).

Gelijktijdige toediening van *geboost* darunavir 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).

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. Darunavir mag dan ook alleen maar worden gebruikt in combinatie met een 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 die beïnvloed kunnen worden door darunavir *geboost* met cobicistat
De aanbevelingen met betrekking tot substraten van CYP3A4, CYP2D6, P-glycoproteïne, OATP1B1 en OATP1B3 voor darunavir *geboost* met ritonavir zijn gelijkaardig aan de aanbevelingen voor darunavir *geboost* met cobicistat (zie de contra-indicaties en de aanbevelingen in de betreffende alinea hierboven). Cobicistat 150 mg toegediend met darunavir 800 mg eenmaal daags versterkt de farmacokinetische parameters van darunavir op een vergelijkbare manier als ritonavir (zie rubriek 5.2).

In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat voor meer informatie over cobicistat.

Interactietabel
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen daardoor worden onderschat en klinische opvolging van de veiligheid kan aangewezen zijn.

Het interactieprofiel van darunavir hangt af van of ritonavir of cobicistat als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. Voor darunavir kunnen daarom verschillende aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden, afhankelijk van of de stof wordt *geboost* met ritonavir of met cobicistat. De interactiestudies die zijn weergegeven in de tabel zijn niet uitgevoerd met darunavir *geboost* met cobicistat. Dezelfde aanbevelingen zijn van toepassing, tenzij specifiek aangegeven. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat voor meer informatie over cobicistat.

De onderstaande tabel geeft de interacties weer tussen darunavir/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).

In de onderstaande tabel is de farmacokinetische versterker gespecificeerd als de aanbevelingen verschillen. Als de aanbevelingen voor PREZISTA hetzelfde zijn bij gelijktijdige toediening met een lage dosis ritonavir of met cobicistat, wordt de term '*geboost* PREZISTA' gebruikt.

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.	*Geboost* PREZISTA 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. *Geboost* PREZISTA 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} ↔	*Geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA, 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 *geboost* PREZISTA gecombineerd wordt met tenofovirdisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen. PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, vermindert de creatinineklaring. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van tenofovirdisoproxil.
Emtricitabine/tenofovir-alafenamide	Tenofoviralafenamide ↔ Tenofovir ↑	De aanbevolen dosis van emtricitabine/tenofovir-alafenamide is 200/10 mg eenmaal daags als het wordt gebruikt met *geboost* PREZISTA.
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 *geboost* PREZISTA.	*Geboost* PREZISTA kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's. PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, vermindert de creatinineklaring. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van emtricitabine of lamivudine.
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). Gelijktijdige toediening met PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (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. Gelijktijdige toediening met PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
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. Gelijktijdige toediening met PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
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} ↔	*Geboost* PREZISTA en rilpivirine kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
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. PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, mag niet worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).
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. PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, mag niet worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).
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. PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, mag niet worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).
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 *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA.
α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat PREZISTA de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANESTHETICA		
Alfentanil	Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan aldus geremd worden door *geboost* PREZISTA.	Door gelijktijdig gebruik met *geboost* PREZISTA 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 g*eboost* 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 *geboost* PREZISTA. Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA, 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 *geboost* PREZISTA. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine voor de aanbevolen dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie.
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% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	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. Darunavir/cobicistat: klinische opvolging en dosisvermindering is vereist 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/cobicistat.
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 *geboost* PREZISTA.	Het wordt aanbevolen de internationaal genormaliseerde verhouding (INR) te controleren bij de combinatie van warfarine met *geboost* PREZISTA.
ANTICONVULSIVA		
Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en zijn farmacokinetische versterker verlagen (inductie van de CYP450-enzymen)	PREZISTA, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen. Het gebruik van deze geneesmiddelen met PREZISTA/cobicistat is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
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. Het gebruik van carbamazepine met PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
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} ↔ In tegenstelling tot deze gegevens met PREZISTA/ritonavir kan PREZISTA/cobicistat de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A). Gelijktijdig gebruik van *geboost* PREZISTA en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Als antidepressiva gecombineerd worden met *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum. Klinische opvolging wordt aanbevolen als *geboost* PREZISTA gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.
ANTIDIABETICA		
Metformine	Niet onderzocht. Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, de plasmaconcentraties van metformine verhoogt. (remming van MATE1)	Zorgvuldige opvolging van de patiënt en aanpassing van de metforminedosis wordt aanbevolen bij patiënten die PREZISTA, samen toegediend met cobicistat, gebruiken.(niet van toepassing voor PREZISTA samen toegediend met ritonavir)
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) De concentraties van voriconazol kunnen verhogen of verlagen wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met PREZISTA, samen toegediend met cobicistat. (remming van CYP450-enzymen)	Voriconazol mag niet in combinatie met *geboost* PREZISTA worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Niet onderzocht. *Geboost* PREZISTA kan de plasmaconcentraties van antimycotica verhogen en posaconazol, isavuconazol, itraconazol of fluconazol kunnen de darunavirconcentraties verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp) Niet onderzocht. Gelijktijdig systemisch gebruik van clotrimazol en *geboost* PREZISTA 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 vereist is, mag de dagelijkse dosis itraconazol niet hoger liggen dan 200 mg.
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Niet onderzocht. Het gelijktijdige gebruik van colchicine en *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is colchicine met *geboost* PREZISTA 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 *geboost* 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 *geboost* PREZISTA wordt niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met *geboost* PREZISTA 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, samen 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. Gelijktijdig gebruik van PREZISTA, samen toegediend met cobicistat en rifabutine wordt niet aanbevolen.
CYTOSTATICA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus Irinotecan	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat g*eboost* PREZISTA de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt. (remming van CYP3A)	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met *geboost* PREZISTA, 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 *geboost* PREZISTA. Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en *geboost* PREZISTA wordt niet aanbevolen.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		

Quetiapine	Niet onderzocht.Verwacht wordt dat *geboost* PREZISTA de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp)	Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen wanneer gelijktijdig toegediend met *geboost* PREZISTA. Gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA en lurasidon, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BÈTABLOKKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat *geboost* PREZISTA de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt. (remming van CYP2D6)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als *geboost* 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. *Geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA 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 gelijktijdig *geboost* PREZISTA wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.	Gelijktijdig gebruik van *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA.
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en *geboost* PREZISTA kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of zijn farmacokinetische versterkers verlaagt. (inductie van CYP3A)	Indien gelijktijdig toegediend met PREZISTA en een lage dosis ritonavir dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan te worden gemonitord. Gelijktijdig gebruik van PREZISTA, samen toegediend met cobicistat en bosentan wordt niet aanbevolen.
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A proteaseremmers		

Elbasvir/grazoprevir	*Geboost* PREZISTA kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van CYP3A en OATP1B)	Gelijktijdig gebruik van *geboost* PREZISTA en elbasvir/grazoprevir is 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 of zijn farmacokinetische versterkers door sint-janskruid verlaagd (inductie van CYP450).	*Geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA. (remming van CYP3A)	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van *geboost* PREZISTA 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 atorvastatine AUC ↑ 290% Ω atorvastatine C_{max} ↑ 319% Ω atorvastatine C_{min} ND Ω Ω met darunavir/cobicistat 800/150 mg	Als combinatie van atorvastatine en *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA 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 rosuvastatine AUC ↑ 93%§ rosuvastatine C_{max} ↑ 277%§ rosuvastatine C_{min} ND§ § met darunavir/cobicistat 800/150 mg	Als combinatie van rosuvastatine met *geboost* PREZISTA 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} ↔	*Geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA.(remming van CYP3A)	Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden.
Everolimus		Gelijktijdig gebruik van everolimus en *geboost* PREZISTA wordt niet aanbevolen.
BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE		
Salmeterol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en *geboost* darunavir kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en *geboost* PREZISTA 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% PREZISTA/cobicistat kan daarentegen de plasmaconcentraties van methadon verhogen (zie Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat).	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met *geboost* PREZISTA gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met *geboost* PREZISTA wordt toegediend, kan een dosisaanpassing van methadon nodig zijn. 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 *geboost* PREZISTA, 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 bij gelijktijdige toediening van *geboost* PREZISTA en deze analgetica.
ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN		
Drospirenon-ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags)	drospirenon AUC ↑ 58%€ drospirenon C_{min} ND€ drospirenon C_{max} ↑ 15%€ ethinylestradiol AUC ↓ 30%€ ethinylestradiol C_{min} ND€ ethinylestradiol C_{max} ↓ 14%€ € met darunavir/cobicistat€	Als PREZISTA gelijktijdig wordt toegediend met een product dat drospirenon bevat, wordt aanbevolen de patiënt klinisch op te volgen vanwege de mogelijkheid van hyperkaliëmie Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met *geboost* PREZISTA. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletietherapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.
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	
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 *geboost* PREZISTA is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met *geboost* PREZISTA is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTAkan 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 *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA wordt niet aanbevolen.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol 20 mg eenmaal daags	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	*Geboost* PREZISTA 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 *geboost* PREZISTA kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de concentratie van deze geneesmiddelen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig gebruikt wordt met *geboost* PREZISTA 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 *geboost* 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 *geboost* PREZISTA, 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. *Geboost* PREZISTA met 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.

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubriek 5.2), wat gepaard kan gaan met een verhoogd risico op falen van de behandeling en een verhoogd risico op transmissie van hiv naar het kind. Therapie met PREZISTA/cobicistat dient niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met PREZISTA/cobicistat moeten overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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 cobicistat of 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 cobicistat of 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.

Tijdens de klinische Fase III-studie GS-US-216-130 met darunavir/cobicistat (N=313 therapienaïeve en voorbehandelde personen) ondervond 66,5 % van de personen minstens één bijwerking. De gemiddelde behandelduur was 58,4 weken. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, waren diarree (28%), nausea (23%) en rash (16%). Ernstige bijwerkingen zijn diabetes mellitus, (geneesmiddel)overgevoeligheid, immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, rash en braken.

Raadpleeg voor informatie over cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

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'.

Bijwerkingen waargenomen met darunavir/cobicistat bij volwassen patiënten

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentiecategorie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	
vaak	(geneesmiddel)overgevoeligheid
soms	immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
vaak	anorexie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
Psychische stoornissen	
vaak	abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen	
zeer vaak	hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	

zeer vaak	diarree, nausea
vaak	braken, abdominale pijn, abdominale distensie, dyspepsie, flatulentie, pancreasenzymen verhoogd
soms	acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
vaak	leverenzym verhoogd
soms	hepatitis*, cytolytische hepatitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
zeer vaak	rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire, erythemateuze, jeukende rash, gegeneraliseerde rash en allergische dermatitis)
vaak	angio-oedeem, pruritus, urticaria
zelden	geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen*, stevens-johnsonsyndroom*
niet bekend	toxische epidermale necrolyse*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
vaak	Myalgie
soms	osteonecrose*
Nier- en urinewegaandoeningen	
zelden	kristal-nefropathie*§
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
soms	gynecomastie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
vaak	vermoeidheid
soms	Asthenie
Onderzoeken	
vaak	bloedcreatinine verhoogd

* Deze bijwerkingen zijn niet gemeld in klinisch onderzoek met darunavir/cobicistat, maar zijn opgemerkt tijdens behandeling met darunavir/ritonavir en zouden ook met darunavir/cobicistat kunnen worden verwacht.
§ 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. In een eenarmige studie waarin darunavir 800 mg eenmaal daags in combinatie met cobicistat 150 mg eenmaal daags en andere antiretrovirale middelen werd onderzocht, stopte 2,2% van de patiënten met de behandeling als gevolg van rash.

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 van PREZISTA met ritonavir 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.

De beoordeling van de veiligheid van PREZISTA met cobicistat bij pediatrische patiënten werd onderzocht bij adolescenten van 12 tot minder dan 18 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg in de klinische studie GS-US-216-0128 (voorbehandelde patiënten, met virale suppressie, N=7). Veiligheidsanalyses van deze studie bij adolescenten brachten geen nieuwe veiligheidsproblemen aan het licht in vergelijking met het reeds bekende veiligheidsprofiel van darunavir en cobicistat bij volwassenen.

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 cobicistat of 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 mutaties in hiv-1-proteases 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

Er zijn lage percentages van ontwikkeling van resistent hiv-1-virus waargenomen bij ART-naïeve patiënten die voor de eerste keer met darunavir/cobicistat eenmaal daags in combinatie met andere ART zijn behandeld, en bij ART-voorbehandelde patiënten zonder darunavir-RAM's die darunavir/cobicistat in combinatie met andere ART toegediend kregen. De onderstaande tabel toont de ontwikkeling van mutaties in hiv-1-proteases en resistentie tegen proteaseremmers bij gevallen van virologisch falen op het eindpunt in de studie GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 week 48	
	Therapienaïef darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags N=295	Voorbehandeld darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags N=18
Aantal personen met virologisch falen[a] en gegevens over genotypes die bij eindpunt mutaties[b] ontwikkelen, n/N		
Primaire (belangrijke) PI-mutaties	0/8	1/7
PI-RAM's	2/8	1/7
Aantal personen met virologisch falen[a] en gegevens over fenotypes die bij eindpunt [c] resistentie tegen proteaseremmers vertonen, n/N		
Hiv-PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

[a] Virologisch falen was als volgt gedefinieerd: nooit onderdrukt: bevestigd hiv-1 RNA < 1 $\log_{10}$ afname t.o.v. *baseline* en ≥ 50 kopieën/ml in week 8; *rebound*: hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml gevolgd door een bevestigd hiv-1 RNA tot ≥ 400 kopieën/ml of bevestigd hiv-1 RNA > 1 $\log_{10}$ toename vanaf de laagste waarde; stopzettingen met hiv-1 RNA ≥ 400 kopieën/ml bij het laatste bezoek
[b] IAS-USA lijsten
[c] In GS-US-216-130 was het fenotype bij *baseline* niet beschikbaar

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.
Bij de gevallen van virologisch falen in de GS-US-216-130-studie werd geen kruisresistentie met andere hiv-proteaseremmers waargenomen.

Klinische resultaten
Het farmacokinetisch versterkende effect van cobicistat op darunavir werd geëvalueerd in een Fase I-studie bij gezonde personen die 800 mg darunavir kregen toegediend met ofwel 150 mg cobicistat ofwel 100 mg ritonavir, eenmaal daags. De farmacokinetische parameters van darunavir bij *steady state* waren bij het *boosten* met cobicistat of met ritonavir vergelijkbaar. Raadpleeg voor informatie over cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

Volwassen patiënten

Werkzaamheid van darunavir 800 mg eenmaal daags gelijktijdig toegediend met 150 mg cobicistat eenmaal daags bij ART-naïeve en met ART-voorbehandelde patiënten
GS-US-216-130 is een eenarmige, open-label, Fase III-studie ter evaluatie van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van darunavir met cobicistat bij 313 met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten (295 therapienaïef en 18 voorbehandeld). Deze patiënten ontvingen 800 mg darunavir eenmaal daags in combinatie met 150 mg cobicistat eenmaal daags met een *background*-regime bestaande uit 2 actieve NRTI's, geselecteerd door de onderzoeker.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die aan deze studie konden deelnemen, hadden bij *screening* een genotype dat geen darunavir-RAM's vertoonde en hadden in het plasma ≥ 1000 hiv-1 RNA-kopieën per ml. De onderstaande tabel toont de gegevens over de werkzaamheid uit de analyses na 48 weken uit de GS-US-216-130-studie.

	GS-US-216-130		
Resultaten in week 48	Therapienaïef darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=295	Voorbehandeld darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=18	Alle patiënten darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=313
< 50 hiv-1-RNA kopieën/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
gemiddelde verandering in hiv-1-RNA log t.o.v. *baseline* (log_{10} kopieën/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	+174	+102	+170

[a] Registraties volgens het TLOVR-algoritme
[b] Op basis van *Last Observation Carried Forward*

Werkzaamheid van PREZISTA 800 mg eenmaal daags gelijktijdig toegediend met 100 mg ritonavir eenmaal daags bij ART-naïeve patiënten
Het bewijs voor werkzaamheid van PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags is gebaseerd op de analyses van de gegevens van 192 weken van de gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label Fase III-studie *ARTEMIS* bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die nooit eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen, waarin PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags wordt vergeleken met lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (gegeven in een tweemaal daags of een eenmaal daags schema). Beide armen gebruikten een vastgesteld background-regime dat bestaat uit tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags en emtricitabine 200 mg eenmaal daags

De tabel hieronder toont de gegevens over de werkzaamheid van de analyse van week 48 en week 96 uit de *ARTEMIS*-studie:

ARTEMIS						
	Week 48[a]			Week 96[b]		
Resultaten	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandel-verschil (95%-BI van het verschil)	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandel-verschil (95%-BI van het verschil)
hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[c] Alle patiënten	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]
Met < 100.000 hiv-RNA bij *baseline*	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9)[d]	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0)[d]
Met ≥ 100.000 hiv-RNA bij *baseline*	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1)[d]	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3)[d]
Met < 200 CD4+-cellen bij *baseline*	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2)[d]	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2)[d]
Met ≥ 200 CD4+-cellen bij *baseline*	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2)[d]	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2)[d]
mediane verandering t.o.v. *baseline* in aantal CD4+-cellen (x 10^6/l)[e]	137	141		171	188	

a Gegevens gebaseerd op analyses van week 48
b Gegevens gebaseerd op analyses van week 96
c Registraties volgens het TLOVR-algoritme
d Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons
e Non-completer is registratie van falen: patiënten die de studie voortijdig beëindigden worden geregistreerd met een verandering van 0

In de analyse van week 48 werd niet-inferioriteit voor de virologische respons op de PREZISTA/ritonavir-behandeling aangetoond voor zowel de *intent-to-treat*-populatie als de *per-protocol*-populatie, waarbij niet-inferioriteit was gedefinieerd als het percentage patiënten met een plasma-hiv-1-RNA-waarde van < 50 kopieën per ml (bij de gekozen grens van 12% voor niet-inferioriteit). Deze resultaten werden in de analyses van de gegevens van week 96 in de *ARTEMIS*-studie bevestigd. Deze resultaten bleven behouden tot 192 weken behandeling in de ARTEMIS-studie.

Werkzaamheid van PREZISTA 800 mg eenmaal daags gelijktijdig toegediend met 100 mg ritonavir eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten

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.

Pediatrische patiënten

ART-naïeve pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg
DIONE is een open-label, Fase II-studie waarin de farmacokinetiek, de veiligheid, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van PREZISTA samen met een lage dosis ritonavir werden onderzocht bij 12 ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot jonger dan 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. Deze patiënten kregen PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen. 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*.

DIONE	
Resultaten in week 48	PREZISTA/ritonavir N=12
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	83,3% (10)
CD4+ percentage verandering t.o.v. *baseline*[b]	14
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	221
≥ 1,0 $\log_{10}$ daling t.o.v. *baseline* in *viral load* in plasma	100%

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme.
b *Non-completers* zijn geregistreerd als *failures*: patiënten die voortijdig zijn gestopt zijn geregistreerd met een verandering gelijk aan 0

In de open-label, Fase II/III-studie GS-US-216-0128 werden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van darunavir 800 mg en cobicistat 150 mg (toegediend als afzonderlijke tabletten) en minimaal 2 NRTI's onderzocht bij 7 met hiv-1 geïnfecteerde, voorbehandelde adolescenten met virale suppressie met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. De patiënten stonden op een stabiel antiretroviraal regime (gedurende minstens 3 maanden), bestaande uit darunavir toegediend met ritonavir in combinatie met 2 NRTI's. Ze werden van ritonavir overgezet op cobicistat 150 mg eenmaal daags en gingen door met darunavir (N=7) en 2 NRTI's.

Virologische resultaten bij ART-voorbehandelde adolescenten met virale suppressie in week 48	
GS-US-216-0128	
Resultaten in week 48	Darunavir/cobicistat + minimaal 2 NRTI's (N=7)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml volgens FDA *snapshot*-methode	85,7% (6)
CD4+ percentage, mediane verandering t.o.v. *baseline*[a]	-6,1%
Aantal CD4+-cellen, mediane verandering t.o.v. *baseline*[a]	-342 cellen/mm³

a Geen imputatie (gegevens van waarnemingen).

Voor additionele resultaten van klinische studies bij ART-voorbehandelde volwassen en pediatrische patiënten, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van PREZISTA 75 mg, 150 mg of 600 mg tabletten en 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik.

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 cobicistat of 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. Cobicistat en ritonavir inhiberen CYP3A, waardoor de plasmaconcentraties van darunavir aanzienlijk stijgen.

Raadpleeg voor informatie over de farmacokinetische eigenschappen van cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

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 cobicistat of een lage dosis ritonavir lager dan bij inname met voedsel. Daarom dienen PREZISTA tabletten ingenomen te worden met cobicistat of 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

De farmacokinetiek van darunavir 800 mg samen toegediend met cobicistat 150 mg bij pediatrische patiënten is in studie GS-US-216-0128 onderzocht bij 7 adolescenten van 12 tot minder dan 18 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. De geometrisch gemiddelde blootstellingen (AUC_{tau}) bij adolescenten waren vergelijkbaar voor darunavir en met 19% toegenomen voor cobicistat in vergelijking met de blootstelling bij volwassenen die darunavir 800 mg tegelijk kregen toegediend met cobicistat 150 mg in studie GS-US-216-0130. Het waargenomen verschil voor cobicistat werd niet als klinisch relevant beschouwd.

	Volwassenen in studie GS-US-216-0130, week 24 (Referentie)[a] Gemiddelde (%CV) Geometrisch "least-square" gemiddelde	Adolescenten in studie GS-US-216-0128, dag 10 (Test)[b] Gemiddelde (%CV) Geometrisch "least-square" gemiddelde	Ratio van geometrisch "least-square" gemiddelde (90%-BI) (Test/Referentie)
N	60[c]	7	
DRV PK-parameter			
AUC_{tau} (h.ng/ml)[d]	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml)[d]	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI PK-parameter			
AUC_{tau} (h.ng/ml)[d]	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml)[d]	32,8 (289,4) 17,2[e]	28,3 (157,2) 22,0[e]	1,28 (0,51-3,22)

a Week 24 intensieve PK gegevens van proefpersonen die DRV 800 mg + COBI 150 mg kregen.
b Dag 10 intensieve PK gegevens van proefpersonen die DRV 800 mg + COBI 150 mg kregen.
c N=59 voor AUC_{tau} en C_{tau}.
d Concentratie bij pre-dosis (0 uur) werd gebruikt als surrogaat voor de concentratie bij 24 uur om AUC_{tau} en C_{tau} in studie GS-US-216-0128 te schatten.
e N=57 en N=5 voor geometrisch "least-square" gemiddelde van C_{tau} in respectievelijk studie GS-US-216-0130 en studie GS-US-216-0128.

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.

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir. Bij vrouwen die darunavir/cobicistat kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 49%, 56% en 92% lager dan postpartum; tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 37%, 50% en 89% lager dan postpartum. De ongebonden fractie was ook substantieel afgenomen, met onder andere een daling van de C_{min}-spiegels met ongeveer 90%. De hoofdoorzaak van deze lage blootstellingen is een duidelijke daling van de blootstelling aan cobicistat als gevolg van met zwangerschap gepaard gaande enzyminductie (zie onder).

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/cobicistat 800/150 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 zwangerschapstrimester (n=7)**	**Derde zwangerschapstrimester (n=6)**	**Postpartum (6–12 weken) (n=6)**
C_{max}, ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC_{24h}, ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C_{min}, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

De blootstelling aan cobicistat was lager tijdens de zwangerschap, wat mogelijk kan leiden tot een sub-optimale *boostende* werking van darunavir. Tijdens het tweede zwangerschapstrimester waren de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van cobicistat respectievelijk 50%, 63% en 83% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van cobicistat respectievelijk 27%, 49% en 83% 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 400 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)

PREZISTA 800 mg filmomhulde tabletten
Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Hypromellose

Filmomhulling van de tablet
Poly(vinylalcohol) – gedeeltelijk gehydrolyseerd
Macrogol 3350
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Rood ijzeroxide (E172)

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 400 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.

PREZISTA 800 mg filmomhulde tabletten
Opake, witte, hogedensiteitpolyethyleen (HDPE) fles van 75 ml met een inhoud van 30 tabletten, met polypropyleen (PP) kindveilige dop.
Verpakkingsgrootte: één fles of drie flessen per doos.

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 400 mg filmomhulde tabletten
EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg filmomhulde tabletten
EU/1/06/380/007 - 30 filmomhulde tabletten
EU/1/06/380/008 - 90 filmomhulde tabletten (3 x 30)

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).