VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml av mikstur, suspensjon inneholder 100 mg darunavir (som etanolat).

Hjelpestoffer med kjent effekt: natriummetylparahydroksybenzoat (E219) 3,43 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

Hvit til hvitaktig opak suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

PREZISTA administrert samtidig med en lav dose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av pasienter med humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon både hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg (se pkt. 4.2).

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

Når det vurderes å sette i gang behandling med PREZISTA og kobicistat eller en lav dose ritonavir, bør den enkelte pasients tidligere behandlingsregimer og mutasjonsmønstre assosiert med ulike midler nøye utredes på forhånd. Genotype- eller fenotypetesting (om tilgjengelig), samt behandlingshistorikk bør være rettledende for bruk av PREZISTA (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

ART-naive voksne pasienter
Anbefalt PREZISTA-dose er 800 mg en gang daglig, tatt sammen med kobicistat 150 mg en gang daglig eller ritonavir 100 mg en gang daglig i forbindelse med et måltid.

ART-erfarne voksne pasienter
Anbefalt PREZISTA-dose er 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig, i forbindelse med måltid.

En dose på 800 mg én gang daglig, tatt sammen med kobicistat 150 mg én gang daglig eller ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid, kan benyttes hos pasienter med tidligere bruk av antiretrovirale legemidler, men uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10^6/l.
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V

Hvis hiv-1 genotype testing ikke er tilgjengelig, er anbefalt doseringsregime PREZISTA 600 mg to ganger daglig tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig, i forbindelse med måltid.

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg)
Den vektbaserte dosen av PREZISTA tatt sammen med ritonavir eller kobicistat i forbindelse med et måltid hos pediatriske pasienter er gitt i tabellen under. Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med PREZISTA hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Anbefalt dose for behandlings-naive pediatriske pasienter (3 til 17 år) med PREZISTA og ritonavir[a] eller kobicistat[b]	
Kroppsvekt (kg)	**Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)**
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir én gang daglig
≥ 30 kg til < 40 kg	675 mg (6,8 ml)[c] PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir én gang daglig
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir én gang daglig eller 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tablett) kobicistat[b] én gang daglig

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml
[b] ungdom 12 år og eldre
[c] avrundes oppover for enklere dosering av suspensjon

ART-erfarne pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg)
Vanligvis anbefales PREZISTA to ganger daglig tatt sammen med ritonavir i forbindelse med et måltid.

Dosering én gang daglig av PREZISTA tatt sammen med ritonavir eller kobicistat, i forbindelse med et måltid, kan benyttes hos pasienter med tidligere bruk av antiretrovirale legemidler, men uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA
< 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10^6/l.
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V

Den vektbaserte dosen av PREZISTA tatt sammen med ritonavir eller kobicistat hos pediatriske pasienter er gitt i tabellen under. Den anbefalte dosen av PREZISTA med lavdose ritonavir bør ikke overstige den anbefalte voksne dose (600/100mg to ganger daglig eller 800/100 mg én gang daglig). Dosen av PREZISTA sammen med kobicistat hos ungdom 12 år og eldre som veier minst 40 kg, er 800/150 mg én gang daglig i forbindelse med et måltid. Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med PREZISTA hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Anbefalt dose for behandlings-erfarne pediatriske pasienter (3 til 17 år) med PREZISTA og ritonavir[a] eller kobicistat[b]		
Kroppsvekt (kg)	**Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)**	**Dose (to ganger daglig, i forbindelse med måltid)**
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir én gang daglig	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir to ganger daglig

≥ 30 kg til < 40 kg	675 mg (6,8 ml)[c] PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir én gang daglig	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir to ganger daglig
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir én gang daglig eller 800 mg/8 ml PREZISTA/150 mg (tablett) kobicistat[b] én gang daglig	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir to ganger daglig

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

[b] ungdom 12 år og eldre

[c] avrundes oppover for enklere dosering av suspensjon

Hos ART-erfarne pediatriske pasienter anbefales hiv-genotypetesting. Dersom hiv-genotypetesting ikke kan utføres, anbefales PREZISTA (tatt sammen med ritonavir eller kobicistat) én gang daglig hos hiv-proteasehemmer-naive pediatriske pasienter og PREZISTA tatt sammen med ritonavir to ganger daglig hos hiv-proteasehemmer-erfarne pasienter.

PREZISTA mikstur, suspensjon kan brukes av pasienter som ikke kan svelge PREZISTA tabletter. PREZISTA er også tilgjengelig som 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg og 800 mg filmdrasjerte tabletter.

Råd ved glemte doser
Denne rettledningen er basert på darunavirs halveringstid i nærvær av kobicistat eller ritonavir og det anbefalte doseringsintervallet på ca. 12 timer (to ganger daglig) eller ca. 24 timer (dosering en gang daglig).

- Hvis dosering to ganger daglig brukes: I tilfeller hvor en dose PREZISTA og/eller ritonavir ikke taes innen 6 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med PREZISTA og ritonavir sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette oppdages mer enn 6 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør den manglende dosen ikke tas og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.
- Hvis dosering en gang daglig brukes: I tilfeller hvor en dose PREZISTA og/eller kobicistat eller ritonavir ikke taes innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med PREZISTA og kobicistat eller ritonavir sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette oppdages mer enn 12 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør den manglende dosen ikke tas og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

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

<u>Spesielle grupper</u>

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

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

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

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

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

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

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

Graviditet og postpartum
Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir under graviditet og postpartum. PREZISTA/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

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

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

PREZISTA suspensjon administreres oralt. Rist flasken godt før hver dose. Den vedlagte doseringspipetten bør ikke brukes til andre legemidler.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

Gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat:
- Kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).
- Sterke CYP3A-inducere, som rifampicin og naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*). Samtidig bruk forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av

darunavir, ritonavir og kobicistat, noe som kan medføre tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens (se pkt. 4.4 og 4.5).

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

Darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat hemmer eliminasjon av virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance, noe som medfører økt eksponering av legemidlet som gis samtidig. Samtidig behandling med slike legemidler som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner er derfor kontraindisert (gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:
- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- triazolam, midazolam administrert oralt (for forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil - brukt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- tikagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alvorlige hudreaksjoner
I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n=3063) er det rapportert alvorlige hudreaksjoner, som kan ledsages av feber og/eller transaminaseøkninger, hos 0,4 % av pasientene. DRESS (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %), og toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose er rapportert etter markedsføring. PREZISTA skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan bl.a. omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

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

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

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

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

Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkludert klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som tretthet, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever,

hepatomegali) hos pasienter som bruker PREZISTA brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir, bør midlertidig eller permanent seponering vurderes omgående.

Pasienter med annen samtidig sykdom

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

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

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

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

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom
Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt som skal begynne med kombinert antiretroviral behandling (CART), kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert innen de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale

mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med PREZISTA gitt samtidig med en lav dose ritonavir.

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

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

Farmakokinetisk forsterker og legemidler som brukes samtidig
Darunavir har forskjellige interaksjonsprofiler avhengig av om forbindelsen forsterkes med ritonavir eller kobicistat:

- Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon: samtidig bruk av darunavir/kobicistat og sterke CYP3A-inducere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), og samtidig bruk av svake til moderate CYP3A-inducere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Bruk av darunavir/ritonavir eller darunavir/kobicistat samtidig med sterke CYP3A-inducere, som lopinavir/ritonavir, rifampicin eller naturlegemidler som inneholder johannesurt, *Hypericum perforatum*, er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- I motsetning til ritonavir har kobicistat ingen induserende effekt på enzymer eller transportproteiner (se pkt. 4.5). Ved bytte fra ritonavir til kobicistat som farmakoforsterker, kreves forsiktighet de to første behandlingsukene med darunavir/kobicistat, spesielt dersom dosen av legemidler som gis samtidig har blitt titrert eller justert mens ritonavir ble brukt som farmakoforsterker. En dosereduksjon av legemidlet som gis samtidig kan være nødvendig i slike tilfeller.

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

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

PREZISTA mikstur, suspensjon inneholder natriummetylparahydroksybenzoat (E219) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

PREZISTA mikstur, suspensjon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Legemidler som påvirker darunavireksponering (ritonavir som farmakoforsterker)
Darunavir og ritonavir metaboliseres av CYP3A. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke clearance av darunavir og ritonavir og føre til lavere plasmakonsentrasjoner av disse forbindelsene og følgelig av darunavir, noe som medfører tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling

av resistens (se pkt. 4.3 og 4.4). CYP3A-inducere som er kontraindisert omfatter rifampicin, johannesurt og lopinavir.

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

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

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

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med ritonavir
Darunavir og ritonavir hemmer CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Samtidig bruk av darunavir/ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A og/eller CYP2D6 eller transporteres av P-gp kan føre til økt systemisk eksponering av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger.

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

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

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

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

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

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

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

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

Interaksjonstabell
Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Interaksjonsprofilen til darunavir er avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Darunavir kan derfor ha forskjellige anbefalinger for legemidler som brukes samtidig avhengig av om darunavir forsterkes med ritonavir eller kobicistat. Samme anbefalinger gjelder, hvis ikke annet er spesifisert. For ytterligere informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

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

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

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

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	**Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig bruk**
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Integraseoverføringshemmere		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C_{24h} ↓ 38 % dolutegravir C_{max} ↓ 11 % darunavir ↔* * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata	Forsterket PREZISTA og dolutegravir kan brukes uten dosejustering.

Raltegravir	Noen kliniske studier indikerer at raltegravir kan medføre en liten reduksjon i darunavirs plasmakonsentrasjon.	På det nåværende tidspunkt synes raltegravirs påvirkning av darunavirs plasmakonsentrasjon ikke å være klinisk relevant. Forsterket PREZISTA og raltegravir kan brukes uten dosejustering.
Nukleosid/nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTI)		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC ↓ 9 % didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av forsterket PREZISTA og didanosin kan brukes uten dosejustering. Didanosin skal administreres på tom mage, så det skal derfor gis 1 time før eller 2 timer etter forsterket PREZISTA gitt med mat.
Tenofovirdisoproksil 245 mg én gang daglig‡	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C_{min} ↑ 37 % tenofovir C_{max} ↑ 24 % #darunavir AUC↑ 21 % #darunavir C_{min}↑ 24 % #darunavir C_{max} ↑ 16 % (↑ tenofovir fra effekt på MDR-1-transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når forsterket PREZISTA gis i kombinasjon med tenofovirdisoproksil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler. PREZISTA gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av tenofovirdisoproksil.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med forsterket PREZISTA.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med forsterket PREZISTA.	Forsterket PREZISTA kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering. PREZISTA gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av emtricitabin eller lamivudin.
Ikke-nukleo(s/t)id revers transkriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C_{min} ↑ 17 % efavirenz C_{max} ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C_{min} ↓ 31 % #darunavir C_{max} ↓ 15 % (↑ efavirenz fra CYP3A-hemming) (↓ darunavir fra CYP3A-induksjon)	Økt eksponering av efavirenz etter inntak av efavirenz og PREZISTA med en lav dose ritonavir kan føre til toksiske effekter på sentralnervesystemet og klinisk monitorering kan være nødvendig. Efavirenz i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir, bør doseringen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4). Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Etravirin 100 mg to ganger daglig	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C_{min} ↓ 49 % etravirin C_{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA med en lav dose ritonavir og etravirin 200 mg to ganger daglig kan brukes uten dosejustering. Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Nevirapin 200 mg to ganger daglig	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C_{min} ↑ 47 % nevirapin C_{max} ↑ 18 % #darunavir: konsentrasjoner var i samsvar med historiske data (↑ nevirapin fra CYP3A-hemming)	PREZISTA med en lav dose ritonavir og nevirapin kan brukes uten dosejusteringer. Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Rilpivirin 150 mg én gang daglig	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C_{min} ↑ 178 % rilpivirin C_{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11 % darunavir C_{max} ↔	Forsterket PREZISTA og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.
Hiv-Proteasehemmere –(PI)–uten samtidig administrering av en lav dose ritonavir †		
Atazanavir 300 mg én gang daglig	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑52 % atazanavir C_{max} ↓11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: sammenligning av atazanavir/ritonavir 300/100 mg. én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig	PREZISTA med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer. PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).
Indinavir 800 mg to ganger daglig	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C_{min} ↑ 125 % indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C_{min} ↑ 44 % #darunavir C_{max} ↑ 11 % Indinavir: sammenligning av indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig	Ved samtidig bruk med PREZISTA og en lav dose ritonavir, kan det være nødvendig å justere dosen av indinavir fra 800 mg to ganger daglig til 600 mg to ganger daglig i tilfelle intoleranse. PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).

Sakinavir 1000 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C_{min} ↓ 42 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % #sakinavir AUC ↓ 6 % #sakinavir C_{min} ↓ 18 % #sakinavir C_{max} ↓6 % Sakinavir: sammenligning av sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig vs. sakinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med sakinavir 1000 mg to ganger daglig	Det anbefales ikke å kombinere PREZISTA og en lav dose ritonavir med sakinavir. PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).
Hiv-Proteasehemmere (PIs) – gitt sammen med en lav dose ritonavir †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C_{min} ↑ 23 % lopinavir C_{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 %‡ darunavir C_{min} ↓ 51 %‡ darunavir C_{max} ↓ 21 %‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13 % lopinavir C_{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C_{min} ↓ 55 % darunavir C_{max} ↓ 21 % ‡ basert på verdier som ikke er dose-normaliserte	På grunn av en reduksjon i eksponeringen (AUC) for darunavir på 40 % er ikke hensiktsmessige doser av kombinasjonen fastslått. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg to ganger daglig	maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129 % darunavir/ritonavir konsentrasjonene var i overensstemmelse med tidligere data.	Dosen av maraviroc bør være 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med forsterket PREZISTA.
α1-ADRENORESEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Basert på teoretiske vurderinger forventes PREZISTA å øke plasmakonsentrasjonen av alfuzosin. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøkt. Alfentanils metabolisme medieres av CYP3A, og kan dermed hemmes av forsterket PREZISTA.	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåking av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming.

MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Forsiktighet er påkrevd og monitorering av terapeutisk konsentrasjon, hvis mulig, anbefales for disse antiarytmika ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA. Samtidig administrasjon av forsterket PREZISTA og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Digoksin 0,4 mg enkeltdose	digoksin AUC ↑ 61 % digoksin C_{min} ND digoksin C_{max} ↑ 29 % (↑ digoksin fra en mulig hemming av P-gp)	Siden digoksin har et smalt terapeutisk vindu, anbefales lavest mulig startdose digoksin i de tilfeller der digoksin gis samtidig til pasienter som får behandling med forsterket PREZISTA. Digoksindosen bør titreres forsiktig for å få den ønskede kliniske effekten mens pasientens totale kliniske tilstand vurderes.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	klaritromycin AUC ↑ 57 % klaritromycin C_{min} ↑ 174 % klaritromycin C_{max} ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C_{min} ↑ 1 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % 14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med PREZISTA/ritonavir. (↑klaritromycin pga. CYP3A-hemming og mulig P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin gis samtidig med forsterket PREZISTA. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtale for klaritromycin vedrørende anbefalt dose.
ANTIKOAGULANTIA/PLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Apiksaban Rivaroksaban	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse antikoagulantia kan øke konsentrasjoner av antikoagulanten. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.

Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C_{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C_{max} ↑ 22 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C_{max} ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C_{max} ↑ 99 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering og/eller dosereduksjon av DOAK bør vurderes når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med PREZISTA/ritonavir. Darunavir/kobicistat: Klinisk monitorering og dosereduksjon er nødvendig når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med PREZISTA/kobicistat.
Tikagrelor	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket PREZISTA og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket PREZISTA forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjons-hemmende aktivitet.	Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjons-hemmere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med forsterket PREZISTA.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med forsterket PREZISTA.
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker. (induksjon av CYP450 enzymer)	PREZISTA gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene. Bruk av disse legemidlene sammen med PREZISTA/kobicistat er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Karbamazepin 200 mg to ganger daglig	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C_{min} ↑ 54 % karbamazepin C_{max} ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15 % darunavir C_{max} ↔	Dosejustering anbefales ikke for PREZISTA/ritonavir. Dersom det er behov for å kombinere PREZISTA/ritonavir og karbamazepin bør pasientene monitoreres for mulige karbamazepinrelaterte bivirkninger. Karbamazepinkonsentrasjonene bør monitoreres og dosen bør titreres for å oppnå adekvat respons. Basert på funnene kan det være nødvendig å redusere karbamazepindosen med 25 % til 50 % ved samtidig bruk av PREZISTA/ritonavir. Bruk av karbamazepin sammen med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klonazepam	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og klonazepam kan øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA med klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroksetin 20 mg én gang daglig Sertralin 50 mg én gang daglig	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C_{min} ↓ 37 % paroksetin C_{max} ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C_{min} ↓ 49 % sertralin C_{max} ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6 % #darunavir C_{max} ↔ I motsetning til disse data for PREZISTA/ritonavir, kan PREZISTA/kobicistat øke plasmakonsentrasjoner av disse antidepressiva (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming).	Hvis antidepressiva gis samtidig med forsterket PREZISTA, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. I tillegg bør pasienter som står på en stabil dose av disse antidepressiva og som begynner behandling med forsterket PREZISTA monitoreres for antidepressiv respons.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse antidepressiva kan øke konsentrasjoner av antidepressivumet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Ikke undersøkt. Basert på teoretiske vurderinger forventes PREZISTA gitt sammen med kobicistat å øke plasmakonsentrasjonen av metformin. (MATE1-hemming)	Tett pasientoppfølging og dosejustering av metformin anbefales hos pasienter som tar PREZISTA sammen med kobicistat. (gjelder ikke PREZISTA gitt sammen med ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket PREZISTA er kontraindisert.

ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ikke undersøkt. Ritonavir kan senke vorikonazolplasmakonsentrasjoner. (induksjon av CYP450 enzymer) Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller reduseres ved samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med kobicistat. (hemming av CYP450-enzymer)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med forsterket PREZISTA bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/eller (P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
Klotrimazol	Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol og forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. darunavir AUC_{24h} ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)	
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin og forsterket PREZISTA kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med forsterket PREZISTA er nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin gitt sammen med forsterket PREZISTAkontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C_{min} ↔ dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C_{min} ↑ 126 % lumefantrin C_{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13 % darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av forsterket PREZISTA og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke inducere av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450-enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	Kombinasjon av rifapentin og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt. Samtidig bruk av rifampicin og forsterket PREZISTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Rifabutin 150 mg én gang hver andre dag	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin C_{min}** ↑ ND rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C_{min} ↑ 68 % darunavir C_{max} ↑ 39 % ** summen av de aktive delene av rifabutin (modersubstansen + 25-*O*-desacetylmetabolitten) Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25-*O*-desacetylrifabutin. Videre er AUC til begge de aktive delene av rifabutin (modersubstansen og 25-*O*-desacetylmetabolitten) økt med 1,6 ganger, mens C_{max} forble sammenlignbar. Data for sammenligning med en dose på 150 mg én gang daglig som referansedose mangler. (Rifabutin er en inducer og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når PREZISTA/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).	En dosereduksjon av rifabutin på 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg én gang hver andre dag) og økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som får kombinasjonen med PREZISTA gitt sammen med ritonavir. Ved eventuelle sikkerhetsproblemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av rifabutinkonsentrasjoner vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter. Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til PREZISTA/ritonavir, rettferdiggjør ikke denne økningen i darunavireksponeringen en dosejustering av PREZISTA/ritonavir. Ut fra farmakokinetikkmodeller er en dosereduksjon på 75 % også relevant for pasienter som får rifabutin i andre doser enn 300 mg/dag. Samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med kobicistat og rifabutin er ikke anbefalt.
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antineoplastiske midlene. (CYP3A-hemming)	Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA, noe som medfører fare for økning av bivirkninger vanligvis forbundet med disse midlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske midlene med forsterket PREZISTA. Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt.
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt konsentrasjon av kvetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).

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

HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALIA		
NS3-4A proteasehemmere		
Elbasvir/grazoprevir	Forsterket PREZISTA kan øke eksponeringen av grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere forsterket PREZISTA sammen med glekaprevir/pibrentasvir.
URTER		
Johannesurt *(Hypericum perforatum)*	Ikke undersøkt. Johannesurt er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir eller dets farmakoforsterker. (CYP450-induksjon)	Forsterket PREZISTA må ikke gis samtidig med produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum)* (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med johannesurt.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med forsterket PREZISTA. (CYP3A-hemming)	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin eller simvastatin kan føre til myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA med lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt 4.3).
Atorvastatin 10 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 ganger atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 ganger [#]darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290 % [Ω] atorvastatin C_{max} ↑ 319 % [Ω] atorvastatin C_{min} ND [Ω] [Ω] med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av atorvastatin samtidig med forsterket PREZISTA er ønskelig, anbefales det å begynne med en atorvastatindose på 10 mg én gang daglig En gradvis økning av atorvastatindosen kan tilpasses ut fra den kliniske responsen.
Pravastatin 40 mg enkeltdose	pravastatin AUC ↑ 81 %[¶] pravastatin C_{min} ND pravastatin C_{max} ↑ 63 % [¶] en opp til 5 ganger økning ble sett hos en begrenset undergruppe av pasienter	Når administrasjon av pravastatin samtidig med forsterket PREZISTA er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose pravastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48 %[‖] rosuvastatin C_{max} ↑ 144 %[‖] [‖] basert på publiserte data med darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93 %[§] rosuvastatin C_{max} ↑ 277 %[§] rosuvastatin C_{min} ND[§] [§] med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med forsterket PREZISTA er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes forsterket PREZISTA å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

H_2-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	Forsterket PREZISTA kan gis samtidig med H_2-reseptor- antagonister uten dosejusteringer.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med forsterket PREZISTA. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol og forsterket PREZISTA anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C_{min} ↓ 15 % R(-) metadon C_{max} ↓ 24 % PREZISTA/kobicistat forventes derimot å øke metadons plasmakonsentrasjon (se preparatomtale for kobicistat).	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av forsterket PREZISTA initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med justering av metadondosen ved samtidig administrering over lengre tid. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C_{min} ↔ buprenorfin C_{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C_{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C_{max} ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C_{min} ND nalokson C_{max} ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med forsterket PREZISTA, men omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse analgetika.
ØSTRONGENBASERT PREVENSJON		
Drospirenon Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig) Etinyløstradiol Noretindron 35 µg/1 mg én gang daglig	drospirenon AUC ↑ 58 %€ drospirenon C_{min} ND€ drospirenon C_{max} ↑ 15 %€ etinyløstradiol AUC ↓ 30 %€ etinyløstradiol C_{min} ND€ etinyløstradiol C_{max} ↓ 14 %€ € med darunavir/kobicistat etinyløstradiol AUC ↓ 44 %β etinyløstradiol C_{min} ↓ 62 %β etinyløstradiol C_{max} ↓ 32 %β noretindron AUC ↓ 14 %β noretindron C_{min} ↓ 30 %β noretindron C_{max} ↔β β med darunavir/ritonavir	Når PREZISTA gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen for hyperkalemi. Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med forsterket PREZISTA. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel.

OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket PREZISTA og naloksegol er kontraindisert.
FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) HEMMERE		
Til behandling av erektil dysfunksjon Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaksjonsstudie[#] ble det observert en sammenlignbar systemisk eksponering for sildenafil for ett enkelt inntak av 100 mg sildenafil alene og etter ett enkelt inntak av 25 mg sildenafil gitt sammen med PREZISTA og en lav dose ritonavir.	Kombinasjon av avanafil og forsterket PREZISTA er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre PDE-5-hemmere til behandling av erektil dysfunksjon med forsterket PREZISTA. Hvis samtidig bruk av sildenafil, vardenafil eller tadalafil og forsterket PREZISTA er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og taldalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer.
Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, og forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjonene til sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hemming)	Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med forsterket PREZISTA. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon og forsterket PREZISTA anbefales ikke.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol 20 mg én gang daglig	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	Forsterket PREZISTA kan bli gitt samtidig med protonpumpehemmere uten dosejustering.

SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem Midazolam (oral) Triazolam	Ikke undersøkt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i stor grad av CYP3A. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA kan føre til en stor økning i konsentrasjonen av disse legemidlene. Dersom parenteral midazolam brukes samtidig med forsterket PREZISTA, kan det gi en stor økning i konsentrasjonen av dette benzodiazepinet. Data fra parenteralt administrert midazolam gitt samtidig med andre proteasehemmere tyder på en mulig 3-4 ganger økning i plasmanivåene av midazolam.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes. Dersom parenteral midazolam gis samtidig med forsterket PREZISTA bør det skje på en intensivavdeling eller i en lignende setting som sikrer tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling i tilfelle åndedrettshemming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam. Forsterket PREZISTA sammen med triazolam eller oral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3).
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULASJON		
Dapoksetin	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket PREZISTA og dapoksetin er kontraindisert.
UROLOGISKE LEGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøkt.	Brukes med forsiktighet. Monitorer for bivirkninger av fesoterodin og solifenacin. Dosereduksjon av fesoterodin eller solifenacin kan være nødvendig.

[#] Studier har blitt utført med lavere doser av darunavir enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering).

[†] Effekt og sikkerhet PREZISTA med 100 mg ritonavir gitt sammen med andre HIV PI (f.eks. (fos)amprenavir og tipranavir) er ikke kjent hos hiv pasienter. Ifølge gjeldende behandlingsretningslinjer, er samtidig behandling med flere protesasehemmere generelt ikke anbefalt.

[‡] Studie ble utført med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En generell regel når det skal bestemmes om man skal bruke antiretrovirale midler ved behandling av hiv-infeksjon hos gravide kvinner og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av hiv til den nyfødte, er at det bør tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide kvinner.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data og godt kontrollerte studier av utfall av graviditet med darunavir hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

PREZISTA og en lav dose ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet medfører lav darunavireksponering (se pkt. 5.2), som kan være forbundet med økt risiko for behandlingssvikt og økt risiko for hiv-overføring til barnet. Behandling med PREZISTA/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med PREZISTA/kobicistat skal bytte till et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

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

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

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

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

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

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

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

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	asteni, tretthet
mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmefølelse, irritabilitet, smerter
sjeldne	frysninger, abnorme følelser, xerose

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

Bivirkninger observert med darunavir/kobicistat hos voksne pasienter

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

Sykdommer i nyre og urinveier	
sjeldne	krystallnefropati*§
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
mindre vanlige	gynekomasti*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige mindre vanlige	tretthet asteni
Undersøkelser	
vanlige	økt blodkreatinin

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PIs ved endepunkt sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

[b] IAS-USA lister

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

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

[a] Virogisk svikt ble definert som: aldri hemming: bekreftet hiv-1 RNA < 1 $\log_{10}$ reduksjon fra baseline og ≥ 50 kopier/ml i uke 8; tilbakefall: hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etterfulgt av bekreftet hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml eller bekreftet > 1 $\log_{10}$ hiv-1 RNA-økning fra laveste verdi; seponering med hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml på siste besøk

[b] IAS-USA lister

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

Kryssresistens

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

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

Kliniske resultater

Kobicistats effekt som en farmakokinetisk forsterker for darunavir ble undersøkt i en fase I-studie med friske forsøkspersoner som fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg eller ritonavir

100 mg én gang daglig. Darunavirs farmakokinetiske parametre ved steady-state var sammenlignbare ved forsterkning med kobicistat og ritonavir. For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Voksne pasienter

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

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

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

[a] Beregning basert på TLOVR-algoritmen
[b] Beregning basert på siste observasjon (Last Observation Carried Forward)

Effekt av PREZISTA 800 mg en gang daglig og 100 mg ritonavir en gang daglig hos ART-naive pasienter
Evidens for effekten av PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang daglig er basert på analyse av 192-ukers data fra den randomiserte, kontrollerte, åpne fase III-studien *ARTEMIS* på antiretroviralt behandlingsnaive hiv-1 smittede pasienter, hvor PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang daglig ble sammenlignet med lopinavir/ritonavir 800/200 mg daglig (gitt som to ganger daglig eller en gang daglig doseringsregime). Begge armene brukte et fast bakgrunnsregime bestående av tenofovir disoproxil fumarat 300 mg en gang daglig og emtricitabin 200 mg en gang daglig.

Tabellen under viser effektdata fra 48 ukers og 96 ukers analyser fra *ARTEMIS* studien:

ARTEMIS						
	Uke 48[a]			Uke 96[b]		
Resultat	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gang daglig N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg daglig N=346	Behandlings forskjell (95% konfidens intervall)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gang daglig N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg daglig N=346	Behandlings forskjell (95% konfidens intervall)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[c]						
Alle pasienter	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]
Med baseline hiv-RNA < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9)[d]	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0)[d]

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

[a] Data basert på analyser ved uke 48

[b] Data based på analyser ved uke 96

[c] Beregnet i følge TLOVR-algoritmen

[d] Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

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

Non-inferiority i virologisk respons av PREZISTA/ritonavir behandling, definert som prosentandel pasienter med plasma hiv-1 RNA nivå < 50 kopier/ml, ble vist (ved predefinert 12 % non-inferiority margin) for både Intent-To-Treat og On Protocol (OP) populasjonen i 48 ukers analysen. Resultatene ble bekreftet i analysen av data etter 96 uker med behandling i *ARTEMIS* studien. Resultatene vedvarte i opptil 192 uker med behandling i *ARTEMIS* studien.

Effekt av PREZISTA 600 mg to ganger daglig og 100 mg ritonavir to ganger daglig hos ART-efarne pasienter

Evidens for effekten av PREZISTA tatt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) hos ART-erfarne pasienter er basert på 96-ukers analysen av fase III-studien *TITAN* på ART-erfarne, lopinavirnaive pasienter, på 48-ukers analysen fra fase III-studien *ODIN* hos ART-erfarne pasienter uten DRV-RAMs, og på analysen av 96-ukers data fra fase IIb-studiene *POWER* 1 og 2 hos ART-erfarne pasienter med stor grad av PI-resistens.

TITAN er en randomisert, kontrollert, åpen fase III-studie som sammenligner PREZISTA gitt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) mot lopinavir/ritonavir (400/100 mg to ganger daglig) hos ART-erfarne, lopinavirnaive hiv-1-smittede voksne pasienter. Begge armene brukte et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) bestående av minst 2 antiretrovirale legemidler (NRTIs med eller uten NNRTIs).

Tabellen under viser effektdata fra 48-ukers analysen i *TITAN*-studien.

TITAN			
Resultater	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig + OBR N=297	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml[a]	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1)[b]
median endring i CD4+-celletall fra baseline (x 10^6/l)[c]	88	81	

[a] Beregnet i følge TLOVR-algoritmen

[b] Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

[c] NC=F

Ved uke 48 ble non-inferiority i virologisk respons på PREZISTA/ritonavir behandling, definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå < 400 og < 50 kopier/ml, vist (på den forhåndsdefinerte non-inferiority-marginen på 12 %) for både ITT og OP populasjonen. Disse resultatene ble bekreftet i analysen av data ved behandlingsuke 96 i *TITAN*-studien, hvor 60,4 % av

pasientene i PREZISTA/ritonavir-armen hadde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 96 sammenlignet med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen [forskjell: 5,2 %, 95 % KI (-2,8; 13,1)].

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

ODIN			
Resultater	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=296	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5)[b]
Med baseline hiv-1 RNA (kopier/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ celletall (x 10^6/l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med hiv-1 type			
Type B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Type C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Andre[c]	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
gjennomsnittlig CD4+ celletall endring fra baseline (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

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

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

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler x 10^6/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B.

POWER 1 *og* ***POWER 2*** er randomiserte, kontrollerte studier som sammenlignet PREZISTA gitt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med en kontrollgruppe som fikk et utprøvervalgt proteasehemmerregime. Dette var hiv-1-smittede pasienter som tidligere hadde opplevd svikt med mer enn ett regime som inneholdt proteasehemmer. Et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) bestående av minst 2 NRTIs med eller uten enfuvirtid (ENF) ble brukt i begge studier.

Tabellen under viser effektdata fra 48-ukers og 96-ukers analysen fra sammenslåtte data fra *POWER 1*- og *POWER 2*-studiene.

POWER 1 og POWER 2 sammenslåtte data						
	Uke 48			Uke 96		
Resultater	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig n=131	Kontroll n=124	Behandlings-forskjell	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig n=131	Kontroll n=124	Behandlings-forskjell
Hiv RNA < 50 kopier/ml[a]	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %)[c]	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0)[c]
Gjennomsnittlig endring i CD4+-celletall fra baseline (x 10^6/l)[b]	103	17	86 (57; 114)[c]	133	15	118 (83,9; 153,4)[c]

[a] Beregning basert på TLOVR-algoritmen

[b] Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

[c] 95 % konfidensintervall.

Analyse av data etter 96 behandlingsuker i *POWER*-studiene viste vedvarende antiretroviral effekt og immunologisk nytte.

47 av de 59 pasientene som responderte med komplett viral hemming (< 50 kopier/ml) ved uke 48 (80 % av responderne ved uke 48) forble respondere ved uke 96.

Baseline genotype eller fenotype og virologisk resultat
Baseline genotype og darunavir FC (endring i følsomhet i forhold til referansen) ble vist å være prediktive faktorer for virologisk resultat.

*Andel (%) av pasienten med respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) til PREZISTA gitt samtidig med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) ved baseline-genotype *[a], og baseline darunavir FC og ved bruk av enfuvirtide (ENF):*
Som-behandlet (as treated)-analyser av studiene POWER og DUET.

	Antall baselinemutasjoner[a]				**Baseline DRV FC[b]**			
Respons (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) %, n/N	**Alle grader**	**0-2**	**3**	**≥ 4**	**Alle grader**	**≤ 10**	**10-40**	**> 40**
Alle pasienter	45 % 455/1014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Pasienter med ingen/ikke-naiv bruk av ENF[c]	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pasients med naiv bruk av ENF[d]	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

[a] Antall mutasjoner fra listen av mutasjoner assosiert med redusert respons for PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)

[b] fold change i EC_{50}

[c] "Pasienter med ingen/ikke naiv bruk av ENF" er pasienter som ikke brukte ENF eller som brukte ENF, men ikke for første gang.

[d] "Pasienter med naiv bruk av ENF" er pasienter som brukte ENF for første gang.

Pediatriske pasienter

Effekt av PREZISTA med ritonavir hos pediatriske pasienter

ART-erfarne pediatriske pasienter fra 6 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 20 kg
DELPHI er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av PREZISTA med en lav dose ritonavir på 80 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatriske pasienter mellom 6 og 17 år og som hadde kroppsvekt på minst 20 kg. Pasientene fikk PREZISTA med en lav dose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger etter kroppsvekt). Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 $\log_{10}$ fra baseline.

I studien fikk pasienter som hadde en risiko for å avbryte behandlingen på grunn av intoleranse for ritonavir mikstur (f.eks. smaksaversjon) bytte til kapselformuleringen. Av de 44 pasientene som tok ritonavir mikstur byttet 27 til 100 mg kapsler og overgikk derav den vektbaserte ritonavirdosen uten at det ble sett endringer i bivirkningsobservasjonene.

DELPHI	
Resultater ved uke 48	PREZISTA/ritonavir N=80
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	47,5 % (38)
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline[b]	147

[a] Beregnet i følge TLOVR-algoritmen.
[b] De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

I følge den TLOVR non-virologisk svikt sensurerte algoritmen opplevde 24 (30,0 %) av pasientene virologisk svikt, hvor av 17 (21,3 %) av pasienter fikk tilbakefall og 7 (8,8 %) av pasientene ikke responderte på behandlingen.

ART-erfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år
Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av PREZISTA/ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos 21 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år og som hadde kroppsvekt 10 til < 20 kg ble evaluert i en åpen, fase II studie, ***ARIEL***. Pasientene fikk et vektbasert behandlingsregime to ganger daglig: pasienter som veide 10 kg til < 15 kg fikk darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to ganger daglig og pasienter som veide 15 kg til < 20 kg fikk darunavir/ritonavir 375/50 mg to ganger daglig. Ved uke 48, ble virologisk respons, definert som prosentandel av pasienter med bekreftet plasma viral hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, evaulert hos 16 pediatriske pasienter 15 kg til < 20 kg og 5 pediatriske pasienter 10 kg til < 15 kg som fikk PREZISTA/ritonavir i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger per kroppsvekt).

ARIEL		
Resultater uke 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg til < 15 kg N=5	15 kg til < 20 kg N=16
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+ prosentvis endring fra baseline[b]	4	4
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline[b]	16	241

[a] Beregnet i følge TLOVR algoritmen.
[b] NC=F

Det er begrensede effektdata tilgjengelig hos pediatriske pasienter under 15 kg og det kan ikke gis anbefalinger med hensyn til dosering.

ART-naive pediatriske pasienter fra 12 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg
DIONE er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av PREZISTA med lavdose ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1 smittede pediatriske pasienter fra 12 til under 18 år og som hadde kroppsvekt på minst 40 kg. Pasientene fikk PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling. Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 $\log_{10}$ fra baseline.

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

[a] Beregnet i følge TLOVR algoritmen.
[b] De som ikke fullførte, regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

Effekt av PREZISTA med kobicistat hos pediatriske pasienter

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

Virologisk resultat hos ART-erfarne, virologisk supprimerte ungdom i uke 48	
GS-US-216-0128	
Resultater uke 48	Darunavir/kobicistat + minst 2 NRTIs (N=7)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml per FDA snapshot-tilnærming	85,7 % (6)
CD4+ prosentvis median endring fra baseline[a]	-6,1 %
CD4+ celletall median endring fra baseline[a]	-342 celler/mm³

[a] Ingen beregning (observerte data).

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eliminasjon
Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C-darunavir og ritonavir, kunne ca. 79,5 % og 13,9 % av ^{14}C-darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2 % av den administrerte dosen i feces og ca. 7,7 % i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid for darunavir var ca. 15 timer når det ble gitt sammen med ritonavir.

Intravenøs clearance av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Spesielle grupper

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

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

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 12 ART-naive pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg, viste at PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én daglig ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg éngang daglig. Samme dosering én gang daglig kan derfor brukes hos behandlingserfarne ungdom fra 12 til < 18 år, som veier minst 40 kg og som ikke har darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10^6/l (se pkt 4.2).

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

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

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

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

	Voksne i studie GS-US-216-0130, uke 24 (referanse)[a] Gjennomsnitt (% CV) GLSM	**Ungdom i studie GS-US-216-0128, dag 10 (test)[b] Gjennomsnitt (% CV) GLSM**	**GLSM-ratio (90 % KI) (test/referanse)**
N	60[c]	7	
DRV farmakokinetisk parameter			
AUC_{tau} (t.ng/ml)[d]	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml)[d]	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI farmakokinetisk parameter			
AUC_{tau} (t.ng/ml)[d]	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml)[d]	32,8 (289,4) 17,2[e]	28,3 (157,2) 22,0[e]	1,28 (0,51-3,22)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kobicistateksponeringen var lavere under graviditet, noe som kan medføre suboptimal forsterking av darunavir. Under graviditetens andre trimester var kobicistat C_{max}, AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 50 %, 63 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var kobicistat C_{max}, AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 27 %, 49 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

I en rottestudie sank antall corpora lutea og implantasjoner i nærvær av maternell toksisitet. Ellers var det ingen effekt på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling på inntil 1000 mg/kg/dag og ved lavere eksponeringsnivåer enn det som oppnås hos mennesker ved klinisk anbefalt dose (0,5 ganger

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hydroksypropylcellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Karmellose natrium
Sitronsyre monohydrat
Sukralose
Jordbærsmak
Maskeringssmak
Natriummetylparahydroksybenzoat (E219)
Saltsyre (for justering av pH)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryser. Unngå eksponering for høy varme.
Oppbevares i originalpakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun flerdose glassflaske for 200 ml suspensjon med en polypropylenhette med LDPE liner, pakket med en 6 ml oral doseringspipette med 0,2 ml inndelinger. Flaskehalsen er fylt med en lavtetthetspolyetylen (LDPE) innsats med plass til doseringspipetten.

PREZISTA mikstur, suspensjon er tilgjengelig i pakninger på én flaske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Rist flasken godt før hver dose. Den vedlagte doseringspipetten til oral bruk bør ikke brukes til andre legemidler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/380/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. februar 2007
Dato for siste fornyelse: 19. september 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 75 mg tabletter, filmdrasjerte
PREZISTA 150 mg tabletter, filmdrasjerte
PREZISTA 600 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg darunavir (som etanolat).

PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg darunavir (som etanolat).

PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir (som etanolat).
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder maksimalt 2,750 mg paraoransje FCF (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter
Tablett, filmdrasjert.
Hvit, kapselformet 9,2 mm tablett, med ”75” nedfelt på én side av tabletten og ”TMC” på den andre siden.

PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter
Tablett, filmdrasjert.
Hvit, 13,7 mm ovalt formet tablett, med ”150” nedfelt på én side av tabletten og ”TMC” på den andre siden.

PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter
Tablett, filmdrasjert.
Oransje, 21,1 mm ovalt formet tablett, med ”600MG” nedfelt på én side av tabletten og ”TMC” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

PREZISTA administrert samtidig med en lav dose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av pasienter med humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon (se pkt. 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå egnede doseringer (se pkt. 4.2):

- Til behandling av hiv-1-infeksjon hos voksne som har fått antiretroviral behandling (ART) tidligere, inkludert også kraftig forbehandlede pasienter.
- Til behandling av hiv-1 infeksjon hos pediatriske pasienter fra 3 år og eldre som har kroppsvekt på minst 15 kg.

Når det vurderes å sette i gang behandling med PREZISTA og en lav dose ritonavir, bør den enkelte pasients tidligere behandlingsregimer og mutasjonsmønstre assosiert med ulike midler nøye utredes på

forhånd. Genotype- eller fenotypetesting (om tilgjengelig), samt behandlingshistorikk bør være rettledende for bruk av PREZISTA (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering
PREZISTA må alltid gis oralt sammen med en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatomtalen for ritonavir må derfor leses før behandling med PREZISTA igangsettes.

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

ART-erfarne voksne pasienter
Anbefalt PREZISTA-dose er 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig, i forbindelse med måltid. PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 600 mg to ganger daglig.

Bruk av kun 75 mg og 150 mg tabletter for å oppnå den anbefalte dosen av PREZISTA hos voksne er hensiktsmessig når det er en mulighet for hypersensitivitet for spesifikke fargestoffer, eller problemer med å svelge 600 mg tabletter.

ART-naive voksne pasienter
For doseringsanbefalinger som gjelder ART-naive pasienter se preparatomtalen til PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter.

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg)
Den vektbaserte dosen av PREZISTA og ritonavir hos pediatriske pasienter er gitt i tabellen under.

Anbefalt dose for behandlings-naive pediatriske pasienter (3 til 17 år) med PREZISTA tabletter og ritonavir[a]	
Kroppsvekt (kg)	**Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)**
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir én gang daglig
≥ 30 kg til < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir én gang daglig
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir én gang daglig

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

ART-erfarne pediatriske pasienter (3 til 17 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg)
Vanligvis anbefales PREZISTA to ganger daglig tatt sammen med ritonavir i forbindelse med et måltid.

Dosering én gang daglig av PREZISTA tatt sammen med ritonavir, i forbindelse med et måltid, kan benyttes hos pasienter med tidligere bruk av antiretrovirale legemidler, men uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10^6/l.

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

Den vektbaserte dosen av PREZISTA og ritonavir hos pediatriske pasienter er gitt i tabellen under. Den anbefalte dosen av PREZISTA med lavdose ritonavir bør ikke overstige den anbefalte voksne dose (600/100 mg to ganger daglig eller 800/100 mg én gang daglig).

Anbefalt dose PREZISTA tabletter og ritonavir for ART-erfarne barn (3 til 17 år) [a]		
Kroppsvekt (kg)	**Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)**	**Dose (to ganger daglig, i forbindelse med måltid)**
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir én gang daglig	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir to ganger daglig
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir én gang daglig	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir to ganger daglig
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir én gang daglig	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir to ganger daglig

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Hos ART-erfarne pediatriske pasienter anbefales hiv-genotypetesting. Dersom hiv-genotypetesting ikke kan utføres, anbefales PREZISTA/ritonavir én gang daglig hos hiv-proteasehemmer-naive pediatriske pasienter og to ganger daglig hos hiv-proteasehemmer-erfarne pasienter.

Bruk av 75 mg og 150 mg tabletter eller 100 mg/ml mikstur, suspensjon for å oppnå den anbefalte dosen av PREZISTA kan være hensiktsmessig når det er en mulighet for hypersensitivitet for spesifikke fargestoffer.

Råd ved glemte doser
I tilfelle en dose PREZISTA og/eller ritonavir ikke taes og oppdages innen 6 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med PREZISTA og ritonavir sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette oppdages senere enn 6 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør den manglende dosen ikke tas og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

Denne rettledningen er basert på darunavirs halveringstid i nærvær av ritonavir (15 timer) og det anbefalte doseringsintervallet på ca. 12 timer.

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

Spesielle grupper

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

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

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
PREZISTA/ritonavir bør ikke brukes til barn med kroppsvekt under 15 kg da dosen for denne populasjonen ikke er fastslått hos et tilstrekkelig antall pasienter (se pkt. 5.1). PREZISTA/ritonavir bør ikke brukes til barn yngre enn 3 år grunnet forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.4 og 5.3).

Vektbasert doseringsregime for PREZISTA og ritonavir er angitt i tabellene ovenfor.

Graviditet og postpartum
Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir under graviditet og postpartum. PREZISTA/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

Samtidig bruk av sterke CYP3A-inducere, som rifampicin, og PREZISTA med lavdose ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4j.5).

Samtidig bruk av naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av PREZISTA med lavdose ritonavir og virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance og som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:
- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- triazolam, midazolam administrert oralt (for forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil - brukt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- tikagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

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

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

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

Alvorlige hudreaksjoner
I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n=3063) er det rapportert alvorlige hudreaksjoner, som kan ledsages av feber og/eller transaminaseøkninger, hos 0,4 % av pasientene. DRESS (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %), og toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose er rapportert etter markedsføring. PREZISTA skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan bl.a. omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

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

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

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

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

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

Pasienter med annen samtidig sykdom

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

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer for darunavir/ritonavir kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi darunavir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem. Det kreves derfor ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

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

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

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

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

Legemiddelinteraksjoner
Flere av interaksjonsstudiene er utført med darunavir i lavere doser enn anbefalt. Effektene på legemidler tatt samtidig kan derfor være underestimert og det kan være nødvendig med klinisk monitorering av sikkerhet. For fullstendig informasjon om interaksjoner med andre legemidler se pkt. 4.5.

Efavirenz i kombinasjon med forsterket PREZISTA én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med PREZISTA, bør doseringen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.5).

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

PREZISTA 600 mg tabletter inneholder paraoransje FCF (E110) som kan forårsake en allergisk reaksjon.

PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med ritonavir
Darunavir og ritonavir hemmer CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Samtidig bruk av darunavir/ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A og/eller CYP2D6 eller transporteres av P-gp kan føre til økt systemisk eksponering av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger.

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

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

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

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

Selv om effektene på CYP2C8 kun er studert *in vitro*, kan samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C8 (som paklitaksel, rosiglitazon,

repaglinid) redusere den systemiske eksponeringen av slike legemidler, noe som kan redusere eller forkorte deres terapeutiske effekt.

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

Legemidler som påvirker darunavir-/ritonavireksponering
Darunavir og ritonavir metaboliseres av CYP3A. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke clearance av darunavir og ritonavir og føre til lavere plasmakonsentrasjoner av darunavir og ritonavir (f.eks rifampicin, johannesurt, lopinavir). Samtidig inntak av darunavir og ritonavir og andre legemidler som hemmer CYP3A, kan senke clearance av darunavir og ritonavir og kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av darunavir og ritonavir (f.eks indinavir, antimykotika av azoltypen, som klotrimazol). Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under.

Interaksjonstabell
Interaksjoner mellom PREZISTA/ritonavir og antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er oppført i tabellen under. For hver farmakokinetikkparameter er pilens reting basert på om 90 % av konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittet er innenfor (↔), under (↓) eller over (↑) 80-125 % variasjonsbredden (ikke bestemt som "ND" (not determined)).

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

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

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	**Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig bruk**
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Integraseoverføringshemmere		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C_{24h} ↓ 38 % dolutegravir C_{max} ↓ 11 % darunavir ↔* * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata	PREZISTA gitt sammen med lav dose ritonavir og dolutegravir kan brukes uten dosejustering.
Raltegravir	Noen kliniske studier indikerer at raltegravir kan medføre en liten reduksjon i darunavirs plasmakonsentrasjon.	På det nåværende tidspunkt synes raltegravirs påvirkning av darunavirs plasmakonsentrasjon ikke å være klinisk relevant. PREZISTA gitt sammen med en lav dose ritonavir og raltegravir kan brukes uten dosejustering.
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC ↓ 9 % didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av PREZISTA gitt sammen med en lav dose ritonavir og didanosin kan brukes uten dosejustering. Didanosin skal administreres på tom mage, så det skal derfor gis 1 time før eller 2 timer etter PREZISTA/ritonavir gitt med mat.

Tenofovirdisoproksil 245 mg én gang daglig‡	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C_{min} ↑ 37 % tenofovir C_{max} ↑ 24 % #darunavir AUC↑ 21 % #darunavir C_{min}↑ 24 % #darunavir C_{max} ↑ 16 % (↑ tenofovir fra effekt på MDR-1-transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når PREZISTA og en lav dose ritonavir gis i kombinasjon med tenofovirdisoproksil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med PREZISTA med en lav dose ritonavir.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir.	PREZISTA gitt samtidig med en lav dose ritonavir kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering.
Ikke-nukleo(s/t)id revers transkriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C_{min} ↑ 17 % efavirenz C_{max} ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C_{min} ↓ 31 % #darunavir C_{max} ↓ 15 % (↑ efavirenz fra CYP3A-hemming) (↓ darunavir fra CYP3A-induksjon)	Økt eksponering av efavirenz etter inntak av efavirenz og PREZISTA med en lav dose ritonavir kan føre til toksiske effekter på sentralnervesystemet og klinisk monitorering kan være nødvendig. Efavirenz i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir, bør doseringen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg to ganger daglig	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C_{min} ↓ 49 % etravirin C_{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA med en lav dose ritonavir og etravirin 200 mg to ganger daglig kan brukes uten dosejustering.
Nevirapin 200 mg to ganger daglig	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C_{min} ↑ 47 % nevirapin C_{max} ↑ 18 % #darunavir: konsentrasjoner var i samsvar med historiske data (↑ nevirapin fra CYP3A-hemming)	PREZISTA med en lav dose ritonavir og nevirapin kan brukes uten dosejusteringer.
Rilpivirin 150 mg én gang daglig	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C_{min} ↑ 178 % rilpivirin C_{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11 % darunavir C_{max} ↔	PREZISTA med en lav dose ritonavir og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.

Hiv-Proteasehemmere –(PI)–uten samtidig administrering av en lav dose ritonavir †		
Atazanavir 300 mg én gang daglig	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑52 % atazanavir C_{max} ↓11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: sammenligning av atazanavir/ritonavir 300/100 mg. én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig	PREZISTA med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer.
Indinavir 800 mg to ganger daglig	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C_{min} ↑ 125 % indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C_{min} ↑ 44 % #darunavir C_{max} ↑ 11 % Indinavir: sammenligning av indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig	Ved samtidig bruk med PREZISTA og en lav dose ritonavir, kan det være nødvendig å justere dosen av indinavir fra 800 mg to ganger daglig til 600 mg to ganger daglig i tilfelle intoleranse.
Sakinavir 1000 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C_{min} ↓ 42 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % #sakinavir AUC ↓ 6 % #sakinavir C_{min} ↓ 18 % #sakinavir C_{max} ↓6 % Sakinavir: sammenligning av sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig vs. sakinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med sakinavir 1000 mg to ganger daglig	Det anbefales ikke å kombinere PREZISTA og en lav dose ritonavir med sakinavir.

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

ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	klaritromycin AUC ↑ 57 % klaritromycin C_{min} ↑ 174 % klaritromycin C_{max} ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C_{min} ↑ 1 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % 14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med PREZISTA/ritonavir. (↑klaritromycin pga. CYP3A-hemming og mulig P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin gis samtidig med PREZISTA kombinert med lavdose ritonavir. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtale for klaritromycin vedrørende anbefalt dose.
ANTIKOAGULANTIA/PLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Apiksaban Rivaroksaban	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse antikoagulantia kan øke konsentrasjoner av antikoagulanten. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C_{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C_{max} ↑ 22 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering og/eller dosereduksjon av DOAK bør vurderes når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med PREZISTA/ritonavir.
Tikagrelor	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket PREZISTA og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket PREZISTA forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjons-hemmende aktivitet.	Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshemmere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med darunavir og lav dose ritonavir.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med PREZISTA og en lav dose ritonavir.
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker. (induksjon av CYP450 enzymer)	PREZISTA gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene.

Karbamazepin 200 mg to ganger daglig	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C_{min} ↑ 54 % karbamazepin C_{max} ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15 % darunavir C_{max} ↔	Dosejustering anbefales ikke for PREZISTA/ritonavir. Dersom det er behov for å kombinere PREZISTA/ritonavir og karbamazepin bør pasientene monitoreres for mulige karbamazepinrelaterte bivirkninger. Karbamazepinkonsentrasjonene bør monitoreres og dosen bør titreres for å oppnå adekvat respons. Basert på funnene kan det være nødvendig å redusere karbamazepindosen med 25 % til 50 % ved samtidig bruk av PREZISTA/ritonavir.
Klonazepam	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og klonazepam kan øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA med klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroksetin 20 mg én gang daglig Sertralin 50 mg én gang daglig Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C_{min} ↓ 37 % paroksetin C_{max} ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C_{min} ↓ 49 % sertralin C_{max} ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6 % #darunavir C_{max} ↔ Samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med lav dose ritonavir og disse antidepressiva kan øke konsentrasjoner av antidepressivumet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Hvis antidepressiva gis samtidig med PREZISTA med lav dose ritonavir, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. I tillegg bør pasienter som står på en stabil dose av disse antidepressiva og som begynner behandling med PREZISTA med lav dose ritonavir monitoreres for antidepressiv respons. Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket PREZISTA er kontraindisert.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ikke undersøkt. Ritonavir kan senke vorikonazolplasmakonsentrasjoner. (induksjon av CYP450 enzymer)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med PREZISTA og en lav dose ritonavir bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.

Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Ikke undersøkt. PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming) Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. Darunavir AUC_{24h} ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)	Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin, darunavir og en lavdose ritonavir kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med PREZISTA og en lav dose ritonavir er nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin sammen med PREZISTA og en lav dose ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C_{min} ↔ dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C_{min} ↑ 126 % lumefantrin C_{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13 % darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av PREZISTA og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke inducere av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450 enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	Kombinasjon av rifapentin og PREZISTA gitt sammen med lav dose ritonavir er ikke anbefalt. Samtidig bruk av rifampicin og PREZISTA med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Rifabutin 150 mg én gang hver andre dag	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin C_{min}** ↑ ND rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C_{min} ↑ 68 % darunavir C_{max} ↑ 39 % ** summen av de aktive delene av rifabutin (modersubstansen + 25-*O*-desacetylmetabolitten) Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25-*O*-desacetylrifabutin. Videre er AUC til begge de aktive delene av rifabutin (modersubstansen og 25-*O*-desacetylmetabolitten) økt med 1,6 ganger, mens C_{max} forble sammenlignbar. Data for sammenligning med en dose på 150 mg én gang daglig som referansedose mangler. (Rifabutin er en inducer og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når PREZISTA/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).	En dosereduksjon av rifabutin på 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg én gang hver andre dag) og økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som får kombinasjonen med PREZISTA gitt sammen med ritonavir. Ved eventuelle sikkerhetsproblemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av rifabutinkonsentrasjoner vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter. Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til PREZISTA/ritonavir, rettferdiggjør ikke denne økningen i darunavireksponeringen en dosejustering av PREZISTA/ritonavir. Ut fra farmakokinetikkmodeller er en dosereduksjon på 75 % også relevant for pasienter som får rifabutin i andre doser enn 300 mg/dag.
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Ikke undersøkt. PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antineoplastiske midlene. (CYP3A-hemming)	Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir, noe som medfører fare for økning av bivirkninger vanligvis forbundet med disse midlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske midlene med PREZISTA med lav dose ritonavir. Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og PREZISTA med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin	Ikke undersøkt. PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt konsentrasjon av kvetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).

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

HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALIA		
NS3-4A proteasehemmere		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA med lav dose ritonavir kan øke eksponeringen av grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hemming)	Samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere forsterket PREZISTA sammen med glekaprevir/pibrentasvir.
URTER		
Johannesurt *(Hypericum perforatum)*	Ikke undersøkt. Johannesurt er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og ritonavir. (CYP450-induksjon)	PREZISTA og en lav dose ritonavir må ikke gis samtidig med produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum)* (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med johannesurt.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir. (CYP3A-hemming)	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin eller simvastatin kan føre til myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av PREZISTA og en lav dose ritonavir med lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt 4.3).
Atorvastatin 10 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 ganger atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 ganger #darunavir/ritonavir	Når administrasjon av atorvastatin samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir er ønskelig, anbefales det å begynne med en atorvastatindose på 10 mg én gang daglig En gradvis økning av atorvastatindosen kan tilpasses ut fra den kliniske responsen.
Pravastatin 40 mg enkeltdose	pravastatin AUC ↑ 81 %¶ pravastatin C_{min} ND pravastatin C_{max} ↑ 63 % ¶ en opp til 5 ganger økning ble sett hos en begrenset undergruppe av pasienter	Når administrasjon av pravastatin samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose pravastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48 %‖ rosuvastatin C_{max} ↑ 144 %‖ ‖ basert på publiserte data med darunavir/ritonavir	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes forsterket PREZISTA å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H_2-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔#darunavir C_{max} ↔	PREZISTA og en lav dose ritonavir kan gis samtidig med H_2-reseptor-antagonister uten dosejusteringer.

IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og PREZISTA med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol, PREZISTA og en lav dose ritonavir anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C_{min} ↓ 15 % R(-) metadon C_{max} ↓ 24 %	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av PREZISTA/ritonavir initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med økt metadondose ved samtidig administrering over lengre tid på grunn av ritonavirs induksjon av metabolisme. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C_{min} ↔ buprenorfin C_{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C_{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C_{max} ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C_{min} ND nalokson C_{max} ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med PREZISTA/ritonavir, men omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA med disse analgetika.
ØSTRONGENBASERT PREVENSJON		
Drospirenon Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig) Etinyløstradiol Noretindron 35 µg/1 mg én gang daglig	Ikke undersøkt med darunavir/ritonavir. etinyløstradiol AUC ↓ 44 %$^{\beta}$ etinyløstradiol C_{min} ↓ 62 %$^{\beta}$ etinyløstradiol C_{max} ↓ 32 %$^{\beta}$ noretindron AUC ↓ 14 %$^{\beta}$ noretindron C_{min} ↓ 30 %$^{\beta}$ noretindron C_{max} ↔$^{\beta}$ $^{\beta}$ med darunavir/ritonavir	Når PREZISTA gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen forhyperkalemi. Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel.

OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av naloksegol og forsterket PREZISTA er kontraindisert.
FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) HEMMERE		
Til behandling av erektil dysfunksjon Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaksjonsstudie# ble det observert en sammenlignbar systemisk eksponering for sildenafil for ett enkelt inntak av 100 mg sildenafil alene og etter ett enkelt inntak av 25 mg sildenafil gitt sammen med PREZISTA og en lav dose ritonavir.	Kombinasjon av avanafil og PREZISTA med lav dose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre PDE-5-hemmere til behandling av erektil dysfunksjon med PREZISTA og en lav dose ritonavir. Hvis samtidig bruk av sildenafil, vardenafil eller tadalafil og PREZISTA med en lav dose ritonavir er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og taldalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer.
Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hemming)	Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med PREZISTA og en lav dose ritonavir. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av PREZISTA, og en lav dose ritonavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, PREZISTA og en lav dose ritonavir anbefales ikke.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol 20 mg én gang daglig	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	PREZISTA med en lav dose ritonavir kan bli gitt samtidig med protonpumpehemmere uten dosejustering.

SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Ikke undersøkt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i stor grad av CYP3A. Samtidig bruk av PREZISTA/ritonavir kan føre til en stor økning i konsentrasjonen av disse legemidlene. Dersom parenteral midazolam brukes samtidig med PREZISTA gitt sammen med en lav dose ritonavir, kan det gi en stor økning i konsentrasjonen av dette benzodiazepinet. Data fra parenteralt administrert midazolam gitt samtidig med andre proteasehemmere tyder på en mulig 3-4 ganger økning i plasmanivåene av midazolam.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av PREZISTA og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes. Dersom parenteral midazolam gis samtidig med PREZISTA med lav dose ritonavir, bør det skje på en intensivavdeling eller i en lignende setting som sikrer tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling i tilfelle åndedrettshemming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam.
Midazolam (oral) Triazolam		PREZISTA med lav dose ritonavir sammen med triazolam eller oral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3).
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULASJON		
Dapoksetin	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket PREZISTA og dapoksetin er kontraindisert.
UROLOGISKE LEGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøkt.	Brukes med forsiktighet. Monitorer for bivirkninger av fesoterodin og solifenacin. Dosereduksjon av fesoterodin eller solifenacin kan være nødvendig.

[#] Studier har blitt utført med lavere doser av darunavir enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering).

[†] Effekt og sikkerhet PREZISTA med 100 mg ritonavir gitt sammen med andre HIV PI (f.eks. (fos)amprenavir og tipranavir) er ikke kjent hos hiv pasienter. Ifølge gjeldende behandlingsretningslinjer, er samtidig behandling med flere protesasehemmere generelt ikke anbefalt.

[‡] Studie ble utført med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En generell regel når det skal bestemmes om man skal bruke antiretrovirale midler ved behandling av hiv infeksjon hos gravide kvinner og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av hiv til den nyfødte, er at det bør tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide kvinner.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data og godt kontrollerte studier av utfall av graviditet med darunavir hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

PREZISTA og en lav dose ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen.

Amming

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

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

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

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

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

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
mindre vanlige	herpes simplex
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
mindre vanlige sjeldne	trombocytopeni, nøytropeni, anemi, leukopeni økt eosinofiltall
Forstyrrelser i immunsystemet	
mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom, (legemiddel)overfølsomhet
Endokrine sykdommer	
mindre vanlige	hypotyreose, økning i blodtyreoidea stimulerende hormon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
vanlige	diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi

mindre vanlige	urinsyregikt, anoreksi, nedsatt appetitt, redusert vekt, økt vekt, hyperglykemi, insulinresistens, redusert HDL, økt appetitt, polydipsi, økning i blodlaktatdehydrogenase
Psykiatriske lidelser	
vanlige	søvnløshet
mindre vanlige	depresjon, desorientering, angst, søvnlidelse, unormale drømmer, mareritt, nedsatt libido
sjeldne	forvirring, endret sinnsstemning, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	hodepine, perifer nevropati, svimmelhet
mindre vanlige	letargi, parestesi, hypestesi, smaksforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, somnolens
sjeldne	synkope, kramper, ageusi, forstyrrelser i søvnrytmen
Øyesykdommer	
mindre vanlige	konjunktival hyperemi, tørre øyne
sjeldne	synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	
mindre vanlige	vertigo
Hjertesykdommer	
mindre vanlige	myokardinfarkt, angina pectoris, forlengelse av QT i elektrokardiogram, takykardi
sjeldne	akutt myokardinfarkt, sinus bradykardi, palpitasjoner
Karsykdommer	
mindre vanlige	hypertensjon, rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
mindre vanlige	dyspné, hoste, epistakse, halsirritasjon
sjeldne	rennende nese
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	diaré
vanlige	oppkast, kvalme, abdominalsmerter, økning i blodamylase, dyspepsi, abdominal distensjon, flatulens
mindre vanlige	pankreatitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, aftøs stomatitt, brekninger, munntørrhet, abdominalt ubehag, forstoppelse, økning i lipase, eruktasjon, oral dysestesi
sjeldne	stomatitt, blodig oppkast, keilitt, tørre lepper, belegg på tungen
Sykdommer i lever og galleveier	
vanlige	økt alaninaminotransferase

mindre vanlige	hepatitt, cytolytisk hepatitt, hepatisk steatose, hepatomegali, økt transaminase, økt aspartataminotransferase, økt blodbilirubin, økning i alkalisk fosfatase i blod, økt gammaglutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	
vanlige	utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst og kløende utslett), kløe
mindre vanlige	angioødem, generelt utslett, allergisk dermatitt, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, alopesi, akne, tørr hud, pigmentering av negler
sjeldne	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitt, seborreisk dermatitt, hudlesjon, xeroderma
ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvakhet, atralgi, smerte i ekstremiteter, osteoporose, økning i blodkreatinfosfokinase
sjeldne	muskel- og skjelettstivhet, artritt, leddstivhet
Sykdommer i nyre og urinveier	
mindre vanlige	akutt nyresvikt, nyresvikt, nefrolitiasis, økning i blodkreatinin, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri
sjeldne	nedsatt renal kreatininclearance
sjeldne	krystallnefropati[§]
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
mindre vanlige	erektil dysfunksjon, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	asteni, tretthet
mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmefølelse, irritabilitet, smerter
sjeldne	frysninger, abnorme følelser, xerose

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett
I kliniske studier var utslett for det meste lett til moderat, forekom oftest de fire første behandlingsukene og avtok ved fortsatt behandling. Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon se advarselen i pkt. 4.4.

I det kliniske utviklingsprogrammet med raltegravir hos behandlingserfarne pasienter forekom utslett, uavhengig av årsak, oftere ved behandling med PREZISTA/ritonavir + raltegravir enn med PREZISTA/ritonavir uten raltegravir eller raltegravir uten PREZISTA/ritonavir. Uslett som utprøver vurderte som legemiddelrelatert forekom like ofte. Forekomst av utslett (uavhengig av årsak) justert

for eksponering var hhv. 10,9, 4,2 og 3,8 per 100 pasientår, og for legemiddelrelatert utslett hhv. 2,4, 1,1 og 2,3 per 100 pasientår. Utslett sett i kliniske studier var lette til moderate og medførte ikke seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	ARTEMIS Uke 192	ODIN Uke 48		TITAN Uke 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N=298
Totalt antall av virologisk svikt[a], n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tilbakefall	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Ikke-respondere	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt genotyper som utviklet mutasjoner[b] ved endepunkt, n/N				
Primære (major) PI-mutasjoner	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PIs ved endepunkt sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

[b] IAS-USA lister

Kryssresistens

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

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

Kliniske resultater

Voksne pasienter

For kliniske studieresultater for ART-naive voksne pasienter, se preparatomtale for PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter eller 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

Effekt av PREZISTA 600 mg to ganger daglig og 100 mg ritonavir to ganger daglig hos ART-efarne pasienter

Evidens for effekten av PREZISTA tatt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) hos ART-erfarne pasienter er basert på 96-ukers analysen av fase III-studien *TITAN* på ART-erfarne, lopinavirnaive pasienter, på 48-ukers analysen fra fase III-studien *ODIN* hos ART-erfarne pasienter uten DRV-RAMs, og på analysen av 96-ukers data fra fase IIb-studiene *POWER* 1 og 2 hos ART-erfarne pasienter med stor grad av PI-resistens.

TITAN er en randomisert, kontrollert, åpen fase III-studie som sammenligner PREZISTA gitt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) mot lopinavir/ritonavir (400/100 mg to ganger daglig)

hos ART-erfarne, lopinavirnaive hiv-1-smittede voksne pasienter. Begge armene brukte et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) bestående av minst 2 antiretrovirale legemidler (NRTIs med eller uten NNRTIs).

Tabellen under viser effektdata fra 48-ukers analysen i *TITAN*-studien.

TITAN			
Resultater	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig + OBR N=297	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml[a]	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1)[b]
median endring i CD4+-celletall fra baseline (x 10^6/l)[c]	88	81	

[a] Beregnet i følge TLOVR-algoritmen
[b] Basert på normalberegning av forskjellen i % respons
[c] NC=F

Ved uke 48 ble non-inferiority i virologisk respons på PREZISTA/ritonavir behandling, definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå < 400 og < 50 kopier/ml, vist (på den forhåndsdefinerte non-inferiority-marginen på 12 %) for både ITT og OP populasjonen. Disse resultatene ble bekreftet i analysen av data ved behandlingsuke 96 i *TITAN*-studien, hvor 60,4 % av pasientene i PREZISTA/ritonavir-armen hadde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 96 sammenlignet med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen [forskjell: 5,2 %, 95 % KI (-2,8; 13,1)].

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

ODIN			
Resultater	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=296	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5)[b]
Med baseline hiv-1 RNA (kopier/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ celletall (x 10^6/l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med hiv-1 type			
Type B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Type C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Andre[c]	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
gjennomsnittlig CD4+ celletall endring fra baseline (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

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

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

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler x 10^6/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B.

POWER 1 *og* ***POWER 2*** er randomiserte, kontrollerte studier som sammenlignet PREZISTA gitt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med en kontrollgruppe som fikk et utprøvervalgt proteasehemmerregime. Dette var hiv-1-smittede pasienter som tidligere hadde opplevd svikt med mer enn ett regime som inneholdt proteasehemmer. Et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) bestående av minst 2 NRTIs med eller uten enfuvirtid (ENF) ble brukt i begge studier.

Tabellen under viser effektdata fra 48-ukers og 96-ukers analysen fra sammenslåtte data fra *POWER 1*- og *POWER 2*-studiene.

POWER 1 og POWER 2 sammenslåtte data						
	Uke 48			Uke 96		
Resultater	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig n=131	Kontroll n=124	Behandlings-forskjell	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig n=131	Kontroll n=124	Behandlings-forskjell
Hiv RNA < 50 kopier/ml[a]	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %)[c]	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0)[c]
Gjennomsnittlig endring i CD4+-celletall fra baseline (x 10^6/l)[b]	103	17	86 (57; 114)[c]	133	15	118 (83,9; 153,4)[c]

[a] Beregning basert på TLOVR-algoritmen
[b] Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)
[c] 95 % konfidensintervall.

Analyse av data etter 96 behandlingsuker i *POWER*-studiene viste vedvarende antiretroviral effekt og immunologisk nytte.

47 av de 59 pasientene som responderte med komplett viral hemming (< 50 kopier/ml) ved uke 48 (80 % av responderne ved uke 48) forble respondere ved uke 96.

Baseline genotype eller fenotype og virologisk resultat
Baseline genotype og darunavir FC (endring i følsomhet i forhold til referansen) ble vist å være prediktive faktorer for virologisk resultat.

*Andel (%) av pasienten med respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) til PREZISTA gitt samtidig med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) ved baseline-genotype *[a], og baseline darunavir FC og ved bruk av enfuvirtide (ENF):*
Som-behandlet (as treated)-analyser av studiene POWER og DUET.

	Antall baselinemutasjoner[a]				**Baseline DRV FC[b]**			
Respons (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) %, n/N	**Alle grader**	**0-2**	**3**	**≥ 4**	**Alle grader**	**≤ 10**	**10-40**	**> 40**
Alle pasienter	45 % 455/1014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Pasienter med ingen/ikke-naiv bruk av ENF[c]	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Pasients med naiv bruk av ENF[d]	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

[a] Antall mutasjoner fra listen av mutasjoner assosiert med redusert respons for PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)
[b] fold change i EC_{50}
[c] "Pasienter med ingen/ikke naiv bruk av ENF" er pasienter som ikke brukte ENF eller som brukte ENF, men ikke for første gang.
[d] "Pasienter med naiv bruk av ENF" er pasienter som brukte ENF for første gang.

Pediatriske pasienter
For kliniske studieresultater som gjelder ART-naive pediatriske pasienter fra 12 til 17 år, se preparatomtalen til PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter eller PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

ART-erfarne pediatriske pasienter fra 6 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 20 kg
DELPHI er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av PREZISTA med en lav dose ritonavir på 80 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatriske pasienter mellom 6 og 17 år og som hadde kroppsvekt på minst 20 kg. Pasientene fikk PREZISTA med en lav dose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger etter kroppsvekt). Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 $\log_{10}$ fra baseline.

I studien fikk pasienter som hadde en risiko for å avbryte behandlingen på grunn av intoleranse for ritonavir mikstur (f.eks. smaksaversjon) bytte til kapselformuleringen. Av de 44 pasientene som tok ritonavir mikstur byttet 27 til 100 mg kapsler og overgikk derav den vektbaserte ritonavirdosen uten at det ble sett endringer i bivirkningsobservasjonene.

DELPHI	
Resultater ved uke 48	PREZISTA/ritonavir N=80
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	47,5 % (38)
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline[b]	147

[a] Beregnet i følge TLOVR-algoritmen.
[b] De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

I følge den TLOVR non-virologisk svikt sensurerte algoritmen opplevde 24 (30,0 %) av pasientene virologisk svikt, hvor av 17 (21,3 %) av pasienter fikk tilbakefall og 7 (8,8 %) av pasientene ikke responderte på behandlingen.

ART-erfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år
Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av PREZISTA/ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos 21 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år og som hadde kroppsvekt 10 til < 20 kg ble evaluert i en åpen, fase II studie, ***ARIEL***.

Pasientene fikk et vektbasert behandlingsregime to ganger daglig: pasienter som veide 10 kg til < 15 kg fikk darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to ganger daglig og pasienter som veide 15 kg til < 20 kg fikk darunavir/ritonavir 375/50 mg to ganger daglig. Ved uke 48, ble virologisk respons, definert som prosentandel av pasienter med bekreftet plasma viral hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, evaulert hos 16 pediatriske pasienter 15 kg til < 20 kg og 5 pediatriske pasienter 10 kg til < 15 kg som fikk PREZISTA/ritonavir i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger per kroppsvekt).

ARIEL		
Resultater uke 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg til < 15 kg N=5	15 kg til < 20 kg N=16
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+ prosentvis endring fra baseline[b]	4	4
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline[b]	16	241

[a] Beregnet i følge TLOVR algoritmen.
[b] NC=F

Det er begrensede effektdata tilgjengelig hos pediatriske pasienter under 15 kg og det kan ikke gis anbefalinger med hensyn til dosering.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

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

Ved inntak uten mat var den relative biotilgjengeligheten av darunavir i nærvær av lavdose ritonavir 30 % lavere enn om det ble tatt med mat. PREZISTA tabletter bør derfor tas sammen med ritonavir og mat. Typen mat påvirker ikke darunavireksponeringen.

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

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

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

Eliminasjon
Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C-darunavir og ritonavir, kunne ca. 79,5 % og 13,9 % av ^{14}C-darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2 % av den administrerte dosen i feces og ca. 7,7 % i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid for darunavir var ca. 15 timer når det ble gitt sammen med ritonavir.
Intravenøs clearance av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Spesielle grupper

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

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

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 12 ART-naive pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg, viste at PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én daglig ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen PREZISTA/ritonavir 800/100 mg éngang daglig. Samme dosering én gang daglig kan derfor brukes hos behandlingserfarne ungdom fra 12 til < 18 år, som veier minst 40 kg og som ikke har darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10^6/l (se pkt 4.2).
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

C_{min}, ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter
Tablettkjerne
Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfri kolloidal silika
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Makrogol 3350
Titandioksid (E171)
Talkum

PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter
Tablettkjerne
Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfri kolloidal silika
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Makrogol 3350
Titandioksid (E171)
Talkum

PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter
Tablettkjerne
Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfri kolloidal silika
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Makrogol 3350
Titandioksid (E171)
Talkum
Paraoransje FCF (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter
Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 160 ml, inneholdende 480 tabletter, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).
Pakningsstørrelse på én boks.

PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter
Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 160 ml, inneholdende 240 tabletter, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).
Pakningsstørrelse på én boks.

PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter
Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 160 ml, inneholdende 60 tabletter, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).
Pakningsstørrelse på én boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/380/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. februar 2007
Dato for siste fornyelse: 19. september 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg darunavir (som etanolat).
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 0,834 mg paraoransje FCF (E110).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Tablett, filmdrasjert.
Lys oransje, 19,1 mm ovalt formet tablett, med ”400MG” nedfelt på én side av tabletten og ”TMC” på den andre siden.

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tabletter
Tablett, filmdrasjert.
Mørkerød, 20,0 mm ovalt formet tablett, med ”800” nedfelt på én side av tabletten og ”T” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

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

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

ART-erfarne voksne pasienter
Anbefalt dosering er som følger:

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

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

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 40 kg)
Anbefalt PREZISTA-dose er 800 mg en gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig i forbindelse med et måltid eller 800 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig i forbindelse med et måltid (hos ungdom 12 år og eldre). PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 800 mg. Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med PREZISTA hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

ART-erfarne pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 40 kg)
Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med PREZISTA hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Følgende dosering anbefales:

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

- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1 genotyping ikke er tilgjengelig, se preparatomtale for PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon og PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter.

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

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

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

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

Spesielle grupper

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

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

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

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

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

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

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

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

Graviditet og postpartum
Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir under graviditet og postpartum. PREZISTA/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

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

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

Darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat hemmer eliminasjon av virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance, noe som medfører økt eksponering av legemidlet som gis samtidig. Samtidig behandling med slike legemidler som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner er derfor kontraindisert (gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:
- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

<u>Pediatrisk populasjon</u>
PREZISTA anbefales ikke til pediatriske pasienter under 3 år eller med kroppsvekt under 15 kg (se pkt. 4.2 og 5.3).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasienter med annen samtidig sykdom

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetisk forsterker og legemidler som brukes samtidig
Darunavir har forskjellige interaksjonsprofiler avhengig av om forbindelsen forsterkes med ritonavir eller kobicistat:

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interaksjonstabell
Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

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

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

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

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

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

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

Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med forsterket PREZISTA.	Forsterket PREZISTA kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering. PREZISTA gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av emtricitabin eller lamivudin.
Ikke-nukleo(s/t)id revers transkriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C_{min} ↑ 17 % efavirenz C_{max} ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C_{min} ↓ 31 % #darunavir C_{max} ↓ 15 % (↑ efavirenz fra CYP3A-hemming) (↓ darunavir fra CYP3A-induksjon)	Økt eksponering av efavirenz etter inntak av efavirenz og PREZISTA med en lav dose ritonavir kan føre til toksiske effekter på sentralnervesystemet og klinisk monitorering kan være nødvendig. Efavirenz i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir, bør doseringen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4). Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg to ganger daglig	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C_{min} ↓ 49 % etravirin C_{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA med en lav dose ritonavir og etravirin 200 mg to ganger daglig kan brukes uten dosejustering. Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Nevirapin 200 mg to ganger daglig	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C_{min} ↑ 47 % nevirapin C_{max} ↑ 18 % #darunavir: konsentrasjoner var i samsvar med historiske data (↑ nevirapin fra CYP3A-hemming)	PREZISTA med en lav dose ritonavir og nevirapin kan brukes uten dosejusteringer. Bruk samtidig med PREZISTA gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Rilpivirin 150 mg én gang daglig	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C_{min} ↑ 178 % rilpivirin C_{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11 % darunavir C_{max} ↔	Forsterket PREZISTA og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.

Hiv-Proteasehemmere –(PI)–uten samtidig administrering av en lav dose ritonavir †		
Atazanavir 300 mg én gang daglig	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑52 % atazanavir C_{max} ↓11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: sammenligning av atazanavir/ritonavir 300/100 mg. én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig	PREZISTA med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer. PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).
Indinavir 800 mg to ganger daglig	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C_{min} ↑ 125 % indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C_{min} ↑ 44 % #darunavir C_{max} ↑ 11 % Indinavir: sammenligning av indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig	Ved samtidig bruk med PREZISTA og en lav dose ritonavir, kan det være nødvendig å justere dosen av indinavir fra 800 mg to ganger daglig til 600 mg to ganger daglig i tilfelle intoleranse. PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).
Sakinavir 1000 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C_{min} ↓ 42 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % #sakinavir AUC ↓ 6 % #sakinavir C_{min} ↓ 18 % #sakinavir C_{max} ↓6 % Sakinavir: sammenligning av sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig vs. sakinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med sakinavir 1000 mg to ganger daglig	Det anbefales ikke å kombinere PREZISTA og en lav dose ritonavir med sakinavir. PREZISTA gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).

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

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

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

ANTIDIABETIKA		
Metformin	Ikke undersøkt. Basert på teoretiske vurderinger forventes PREZISTA gitt sammen med kobicistat å øke plasmakonsentrasjonen av metformin. (MATE1-hemming)	Tett pasientoppfølging og dosejustering av metformin anbefales hos pasienter som tar PREZISTA sammen med kobicistat. (gjelder ikke PREZISTA gitt sammen med ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket PREZISTA er kontraindisert.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ikke undersøkt. Ritonavir kan senke vorikonazolplasmakonsentrasjoner. (induksjon av CYP450 enzymer) Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller reduseres ved samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med kobicistat. (hemming av CYP450-enzymer)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med forsterket PREZISTA bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ikke undersøkt. Forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/ eller P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
Klotrimazol	Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol og forsterket PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. darunavir AUC_{24h} ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)	
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin og forsterket PREZISTA kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med forsterket PREZISTA er nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin gitt sammen med forsterket PREZISTAkontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C_{min} ↔ dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C_{min} ↑ 126 % lumefantrin C_{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13 % darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av forsterket PREZISTA og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.

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

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

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

Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48 %‖ rosuvastatin C_{max} ↑ 144 %‖ ‖ basert på publiserte data med darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93 %§ rosuvastatin C_{max} ↑ 277 %§ rosuvastatin C_{min} ND§ § med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med forsterket PREZISTA er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes forsterket PREZISTA å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H_2-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	Forsterket PREZISTA kan gis samtidig med H_2-reseptor-antagonister uten dosejusteringer.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med forsterket PREZISTA. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol og forsterket PREZISTA anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C_{min} ↓ 15 % R(-) metadon C_{max} ↓ 24 % PREZISTA/kobicistat forventes derimot å øke metadons plasmakonsentrasjon (se preparatomtale for kobicistat).	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av forsterket PREZISTA initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med justering av metadondosen ved samtidig administrering over lengre tid. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C_{min} ↔ buprenorfin C_{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C_{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C_{max} ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C_{min} ND nalokson C_{max} ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med forsterket PREZISTA, men omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse analgetika.

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

SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Ikke undersøkt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i stor grad av CYP3A. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA kan føre til en stor økning i konsentrasjonen av disse legemidlene. Dersom parenteral midazolam brukes samtidig med forsterket PREZISTA, kan det gi en stor økning i konsentrasjonen av dette benzodiazepinet. Data fra parenteralt administrert midazolam gitt samtidig med andre proteasehemmere tyder på en mulig 3-4 ganger økning i plasmanivåene av midazolam.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes. Dersom parenteral midazolam gis samtidig med forsterket PREZISTA bør det skje på en intensivavdeling eller i en lignende setting som sikrer tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling i tilfelle åndedrettshemming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam.
Midazolam (oral) Triazolam		Forsterket PREZISTA sammen med triazolam eller oral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3).
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULASJON		
Dapoksetin	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket PREZISTA og dapoksetin er kontraindisert.
UROLOGISKE LEGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøkt.	Brukes med forsiktighet. Monitorer for bivirkninger av fesoterodin og solifenacin. Dosereduksjon av fesoterodin eller solifenacin kan være nødvendig.

[#] Studier har blitt utført med lavere doser av darunavir enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering).

[†] Effekt og sikkerhet PREZISTA med 100 mg ritonavir gitt sammen med andre HIV PI (f.eks. (fos)amprenavir og tipranavir) er ikke kjent hos hiv pasienter. Ifølge gjeldende behandlingsretningslinjer, er samtidig behandling med flere protesasehemmere generelt ikke anbefalt.

[‡] Studie ble utført med tenofovirdisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En generell regel når det skal bestemmes om man skal bruke antiretrovirale midler ved behandling av hiv infeksjon hos gravide kvinner og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av hiv til den nyfødte er at det bør tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide kvinner.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data og godt kontrollerte studier av utfall av graviditet med darunavir hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

PREZISTA og en lav dose ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet medfører lav darunavireksponering (se pkt. 5.2), som kan være forbundet med økt risiko for behandlingssvikt og økt risiko for hiv-overføring til barnet. Behandling med PREZISTA/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med PREZISTA/kobicistat skal bytte till et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

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

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

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

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

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

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

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

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

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	asteni, tretthet
mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmefølelse, irritabilitet, smerter
sjeldne	frysninger, abnorme følelser, xerose

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

Bivirkninger observert med darunavir/kobicistat hos voksne pasienter

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

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

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PIs ved endepunkt sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

[b] IAS-USA lister

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

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

[a] Virogisk svikt ble definert som: aldri hemming: bekreftet hiv-1 RNA < 1 $\log_{10}$ reduksjon fra baseline og ≥ 50 kopier/ml i uke 8; tilbakefall: hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etterfulgt av bekreftet hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml eller bekreftet > 1 $\log_{10}$ hiv-1 RNA-økning fra laveste verdi; seponering med hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml på siste besøk

[b] IAS-USA lister

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

Kryssresistens

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

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

Kliniske resultater

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

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

Voksne pasienter

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

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

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

[a] Beregning basert på TLOVR-algoritmen
[b] Beregning basert på siste observasjon (Last Observation Carried Forward)

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

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

ARTEMIS						
	Uke 48[a]			Uke 96[b]		
Resultater	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandlings-forskjell (95 % konfidens-intervall for differansen)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandlings-forskjell (95 % konfidens-intervall for differansen)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[c] Alle pasienter	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2)[d]	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7)[d]
Med baseline hiv-RNA < 100,000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9)[d]	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0)[d]

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

[a] Data basert på analyser ved uke 48

[b] Data basert på analyser ved uke 96

[c] Beregning basert på TLOVR algoritmen

[d] Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

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

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

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

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

ODIN			
Resultater	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=296	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5)[b]
Med baseline hiv-1 RNA (kopier/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ celletall (x 10^6/l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med hiv-1 type			
Type B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Type C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Andre[c]	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
gjennomsnittlig CD4+ celletall endring fra baseline (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

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

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

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler x 10^6/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B.

Pediatriske pasienter

ART-naive pediatriske pasienter fra 12 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg
DIONE er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av PREZISTA med lavdose ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1 smittede pediatriske pasienter fra 12 til under 18 år og som hadde kroppsvekt på minst 40 kg. Pasientene fikk PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling. Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 $\log_{10}$ fra baseline.

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

[a] Beregnet i følge TLOVR algoritmen.
[b] De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

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

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

[a] Ingen beregning (observerte data).

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spesielle grupper

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

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

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 12 ART-naive pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg, viste at PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én daglig ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen PREZISTA/ritonavir 800/100 mg éngang daglig. Samme dosering én gang daglig kan derfor brukes hos behandlingserfarne ungdom fra 12 til < 18 år, som veier minst 40 kg og som ikke har darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10^6/l (se pkt 4.2).
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 10 behandlingserfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år med kroppsvekt på minst 14 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig (se pkt 4.2). I tillegg har farmakokinetikkmodeller og simulering av darunavireksponering hos pediatriske pasienter fra 3 til < 18 år bekreftet darunavireksponeringen som ble observert i de kliniske studiene og tillatt identifisering av vektbaserte doseringsregimer med PREZISTA/ritonavir én gang daglig hos pediatriske pasienter med kroppsvekt på minst 15 kg som er ART-naive eller behandlingserfarne pediatriske pasienter uten DRV-RAMs* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10^6/l (se pkt. 4.2).
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V.

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

	Voksne i studie GS-US-216-0130, uke 24 (referanse)[a] Gjennomsnitt (% CV) GLSM	**Ungdom i studie GS-US-216-0128, dag 10 (test)[b] Gjennomsnitt (% CV) GLSM**	**GLSM-ratio (90 % KI) (test/referanse)**
N	60[c]	7	
DRV farmakokinetisk parameter			
AUC_{tau} (t.ng/ml)[d]	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)

C_{max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml)[d]	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI farmakokinetisk parameter			
AUC_{tau} (t.ng/ml)[d]	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml)[d]	32,8 (289,4) 17,2[e]	28,3 (157,2) 22,0[e]	1,28 (0,51-3,22)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Tablettkjerne
Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfri kolloidal silika
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Makrogol 3350
Titandioksid (E171)
Talkum
Paraoransje FCF (E110)

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tabletter
Tablettkjerne
Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfri kolloidal silika
Krysspovidon
Magnesiumstearat
Hypromellose

Filmdrasjering
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert
Makrogol 3350
Titandioksid (E171)
Talkum
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter
Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 160 ml, inneholdende 60 tabletter, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).
Pakningsstørrelse på én boks.

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tabletter
Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 75 ml, inneholdende 30 tabletter, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).
Pakningsstørrelse på én boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/380/003

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. februar 2007
Dato for siste fornyelse: 19. september 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Prezista mikstur, suspensjon	PREZISTA tabletter
Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Janssen-Cilag SpA Via C. Janssen Borgo San Michele 04100 Latina Italia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MIKSTUR, SUSPENSJON

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml suspensjon inneholder 100 mg darunavir (som etanolat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriummetylparahydroksybenzoat (E219).
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon
200 ml flaske
Pakningen inkluderer en 6 ml doseringspipette med 0,2 ml graderinger.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Rist flasken godt før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryser. Unngå eksponering for høy varme.
Oppbevares i orginalpakningen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/380/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

prezista 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT TIL MIKSTUR, SUSPENSJON

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml suspensjon inneholder 100 mg darunavir (som etanolat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriummetylparahydroksybenzoat (E219).
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon
200 ml flaske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Rist godt før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryser. Unngå eksponering for høy varme.
Oppbevares i orginalpakningen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/380/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 75 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg darunavir (som etanolat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

480 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/380/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

prezista 75 mg *(kun på ytterkartong)*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 150 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg darunavir (som etanolat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

240 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/380/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

prezista 150 mg *(kun på ytterkartong)*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 400 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også paraoransje FCF (E110).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/380/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

prezista 400 mg *(kun på ytterkartong)*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 600 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir (som etanolat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også paraoransje FCF (E110).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/380/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

prezista 600 mg *(kun på ytterkartong)*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 800 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser med 30 tabletter i hver)
Boksene skal ikke utleveres enkeltvis.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/380/007 - 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/06/380/008 - 90 filmdrasjerte tabletter (3 x 30)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

prezista 800 mg *(kun på ytterkartong)*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon
darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA
3. Hvordan du bruker PREZISTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot

Hva er PREZISTA?
PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?
PREZISTA brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn fra 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg (se **Hvordan du bruker PREZISTA**).

PREZISTA må tas samtidig med en lav dose kobicistat eller ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA

Bruk ikke PREZISTA
- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor kobicistat eller ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Snakk med legen om **alle** legemidler du tar, inkludert legemidler som inntas via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden.

Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene
Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
Avanafil	til behandling av impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling av allergisymptomer

Triazolam og *oral* (tatt gjennom munnen) *midazolam*	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
Cisaprid	til behandling av enkelte magelidelser
Kolkisin (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller *sertindol*	til behandling av psykiatriske lidelser
Ergotalkaloider som *ergotamin*, *dihydroergotamin*, *ergonovin* og *metylergonovin*	til behandling av migrenehodepine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	legemidler som senker kolesterolnivået
Rifampicin	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet *lopinavir/ritonavir*	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som PREZISTA
Elbasvir/grazoprevir	til behandling av hepatitt C-infeksjon
Alfuzosin	til behandling av forstørret prostata
Sildenafil	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
Tikagrelor	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
Naloksegol	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
Dapoksetin	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
Domperidon	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner PREZISTA med produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker PREZISTA.

PREZISTA kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar PREZISTA kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar PREZISTA kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar PREZISTA og raltegravir (mot hiv-infeksjon) kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen
Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta PREZISTA.
- Fortell legen om du har **diabetes**. PREZISTA kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.

- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom)**.** PREZISTA kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre
PREZISTA har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke PREZISTA.

Barn
PREZISTA er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og PREZISTA
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med PREZISTA. Disse er nevnt under overskriften ”**Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene**”

PREZISTA kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid revers transkriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. PREZISTA med kobicistat eller ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av PREZISTA kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:
- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

PREZISTA kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:
- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin*, *propafenon*, *timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.

- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. PREZISTA kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- *Etinyløstradiol/drospirenon*. PREZISTA kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)

Fesoterodin, solifenacin (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av PREZISTA, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:
- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av sinnslidelser)
- *Metformin* (til behandling av type 2 diabetes).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om ***alle*** legemidlene du tar.

Inntak av PREZISTA sammen med mat og drikke
Se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker PREZISTA”.

Graviditet og amming
Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke PREZISTA med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta PREZISTA med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får PREZISTA, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner
Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt PREZISTA.

PREZISTA mikstur, suspensjon inneholder natriummetylparahydroksybenzoat. Dette kan forårsake allergiske reaksjoner (noen ganger forsinket).

PREZISTA inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker PREZISTA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.
Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA og kobicistat eller ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt og alder (se tabell under). Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg PREZISTA tatt sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir én gang daglig.
Legen vil gi beskjed om hvor mye PREZISTA mikstur, suspensjon og hvor mye kobicistat (tablett) eller ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av	En kobicistat dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg (6 ml)	100 mg (1,2 ml)	Skal ikke tas
mellom 30 og 40 kg	675 mg (6,8 ml)	100 mg (1,2 ml)	Skal ikke tas
mer enn 40 kg	800 mg (8 ml)	100 mg (1,2 ml)	150 mg[b]

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml
[b] barnet skal være 12 år eller eldre

Barnet må ta PREZISTA hver dag og alltid i kombinasjon med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir og sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten kobicistat eller ritonavir og mat. Barnet må spise et måltid eller et mellommåltid innen 30 minutter før det tar PREZISTA og enten kobicistat eller ritonavir. Type mat er ikke viktig.

Barnets lege bestemmer om barnet skal ta PREZISTA med enten kobicistat eller ritonavir.

Dosering for barn fra 3 år som veier minst 15 kg og som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt og alder (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg PREZISTA tatt sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.
Legen vil gi beskjed om hvor mye PREZISTA mikstur, suspensjon og hvor mye kobicistat (tablett) eller ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av
mellom 15 og 30 kg	380 mg (3,8 ml)	50 mg (0,6 ml)
mellom 30 og 40 kg	460 mg (4,6 ml)	60 mg (0,8 ml)
mer enn 40 kg	600 mg (6 ml)	100 mg (1,2 ml)

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering én gang daglig

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av	En kobicistat dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg (6 ml)	100 mg (1,2 ml)	Skal ikke tas
mellom 30 og 40 kg	675 mg (6,8 ml)	100 mg (1,2 ml)	Skal ikke tas
mer enn 40 kg	800 mg (8 ml)	100 mg (1,2 ml)	150 mg[b]

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml
[b] barnet skal være 12 år eller eldre

Instruksjoner for barn
- Barnet skal alltid ta PREZISTA sammen med kobicistat eller ritonavir. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten kobicistat eller ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen PREZISTA og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig eller PREZISTA og kobicistat én gang daglig. Hvis PREZISTA er forskrevet to ganger daglig, må barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta PREZISTA sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)
Den vanlige dosen av PREZISTA er 800 mg én gang daglig.
Du må ta PREZISTA hver dag og alltid i kombinasjon med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir og sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten kobicistat eller ritonavir og mat. Du må spise et måltid eller et mellommåltid innen 30 minutter før du tar PREZISTA og kobicistat eller ritonavir. Type mat er ikke viktig. Selv om du føler deg bedre, stopp ikke å ta PREZISTA og kobicistat eller ritonavir uten at du snakker med legen din.

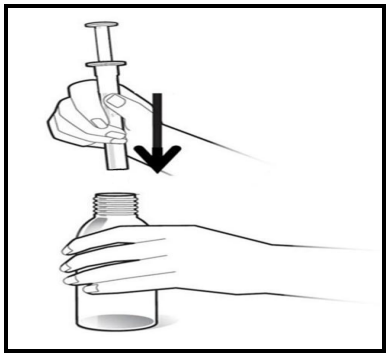
Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)
Dosen er:
- 600 mg PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.
  ELLER
- 800 mg PREZISTA sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne
- Ta alltid PREZISTA sammen med kobicistat eller ritonavir. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten kobicistat eller ritonavir.

- Ta PREZISTA sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.

Bruksanvisning
Bruk doseringspipetten vedlagt i pakningen for å måle din dose nøyaktig;
1. Rist flasken godt før bruk.
2. Åpne flasken med PREZISTA mikstur, suspensjon ved å presse hetten ned og vri den mot klokken.
3. Før den vedlagte doseringspipetten helt ned i flasken.



4. Trekk i stempelet slik at toppen i sylinderen møter linjen som tilsvarer dosen forskrevet av helsepersonell.
5. Ta dosen PREZISTA. Plasser tuppen av den orale doseringspipetten inn i munnen. Press på stempelet i pipetten mot munnen, deretter svelg.
6. Lukk flasken med hetten etter bruk, og lagre PREZISTA mikstur, suspensjon som beskrevet i avsnitt 5 under.
7. Fjern stempelet fra sylinderen i pipetten, vask begge med vann og la lufttørke etter bruk hver gang.
8. Sett den orale doseringspipetten sammen igjen etter lufttørking og lagre sammen med PREZISTA flasken.

Bruk ikke doseringspipetten til andre legemidler.

Dersom du tar for mye av PREZISTA
Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta PREZISTA
Hvis du tar PREZISTA to ganger daglig og hvis du oppdager det **innen 6 timer,** så må du ta mikstur, suspensjonen med en gang. Ta alltid PREZISTA sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 6 timer**, la være å ta dosen og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du tar PREZISTA en gang daglig og hvis du oppdager det **innen 12 timer,** så må du ta mikstur, suspensjonen med en gang. Ta alltid PREZISTA sammen med kobicistat eller ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 12 timer**, la være å ta dosen og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA uten å snakke med legen din først
Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke PREZISTA. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene
Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med PREZISTA. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, bør legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst, eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av PREZISTA må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlige) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)
- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster

- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som PREZISTA. Disse er
- muskelsmerte, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryser. Unngå eksponering for høy varme.
Oppbevares i orginalpakningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PREZISTA
- Virkestoff er darunavir. Hver ml inneholder 100 mg darunavir (som etanolat).
- Andre innholdsstoffer er hydroksypropyl cellulose, mikrokrystallinsk cellulose og karmellose natrium, sitronsyre monohydrat, sukralose, jordbærsmak, maskerende smak, natriummetylparahydroksybenzoat (E219), saltsyre (for pH justering), renset vann.

Hvordan PREZISTA ser ut og innholdet i pakningen
Hvit til off-hvit opak mikstur, suspensjon. Leveres i en 200 ml brun glassflaske med barnesikret hette av polypropylen og en 6 ml lavtetthets polyetylen (LDPE) oral doseringspipette med 0,2 ml inndelinger. Flaskehalsen er fylt med en lavtetthets polyetylen (LDPE) innsats med plass til doseringspipetten. Bruk ikke den orale doseringspipetten til andre legemidler.
PREZISTA er også tilgjengelig i styrkene 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg og 800 mg filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Tilvirker
Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 B-Beerse, Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter
darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA
3. Hvordan du bruker PREZISTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot

Hva er PREZISTA?
PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?
PREZISTA brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg, og som allerede har brukt andre antiretrovirale legemidler.

PREZISTA må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA

Bruk ikke PREZISTA
- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Snakk med legen om **alle** legemidler du tar, inkludert legemidler som inntas via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden.

Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene
Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
Avanafil	til behandling av impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling av allergisymptomer

Triazolam og *oral* (tatt gjennom munnen) *midazolam*	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
Cisaprid	til behandling av enkelte magelidelser
Kolkisin (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller *sertindol*	til behandling av psykiatriske lidelser
Ergotalkaloider som *ergotamin*, *dihydroergotamin*, *ergonovin* og *metylergonovin*	til behandling av migrenehodepine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	legemidler som senker kolesterolnivået
Rifampicin	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet *lopinavir/ritonavir*	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som PREZISTA
Elbasvir/grazoprevir	til behandling av hepatitt C-infeksjon
Alfuzosin	til behandling av forstørret prostata
Sildenafil	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
Tikagrelor	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
Naloksegol	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
Dapoksetin	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
Domperidon	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner PREZISTA med produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker PREZISTA.

PREZISTA kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar PREZISTA kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar PREZISTA kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar PREZISTA og raltegravir (mot hiv-infeksjon) kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen
Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta PREZISTA.
- Fortell legen om du har **diabetes**. PREZISTA kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.

- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom)**.** PREZISTA kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre
PREZISTA har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke PREZISTA.

Barn
PREZISTA er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og PREZISTA
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med PREZISTA. Disse er nevnt under overskriften ”**Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene**”

PREZISTA kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. PREZISTA med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av PREZISTA kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:
- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

PREZISTA kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:
- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin*, *propafenon*, *timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.

- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. PREZISTA kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- *Etinyløstradiol/drospirenon*. PREZISTA kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av PREZISTA, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:
- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av sinnslidelser).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om ***alle*** legemidlene du tar.

Inntak av PREZISTA sammen med mat og drikke
Se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker PREZISTA”.

Graviditet og amming
Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke PREZISTA med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta PREZISTA med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får PREZISTA, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner
Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt PREZISTA.

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

3. Hvordan du bruker PREZISTA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.
Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt (se tabell under). Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.
Legen vil gi beskjed om hvor mye PREZISTA tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.
Legen vil gi beskjed om hvor mange PREZISTA tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta. Tabletter i andre styrker er tilgjengelig og legen kan ha foreskrevet en kombinasjon av tablettstyrker for å få til den passende doseringen.
PREZISTA mikstur, suspensjon er også tilgjengelig. Din lege vil bestemme om PREZISTA tabletter eller mikstur, suspensjon er riktig for barnet.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En dose består av
mellom 15 og 30 kg	375 mg PREZISTA + 50 mg ritonavir to ganger daglig
mellom 30 og 40 kg	450 mg PREZISTA + 60 mg ritonavir to ganger daglig
mer enn 40 kg*	600 mg PREZISTA + 100 mg ritonavir to ganger daglig

* til barn fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg, vil barnets lege avgjøre hvorvidt PREZISTA 800 mg én gang daglig skal brukes. Dette kan ikke gis med disse 75 mg tablettene. Andre styrker av PREZISTA er tilgjengelige.

Dosering én gang daglig

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Instruksjoner for barn

- Barnet skal alltid ta PREZISTA sammen med ritonavir. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen PREZISTA og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig. Dersom det er foreskrevet PREZISTA to ganger daglig skal barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta PREZISTA sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Barnet skal svelge tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)

Du vil trenge en annen dose av PREZISTA som ikke kan gis med disse 75 mg tablettene. Andre styrker av PREZISTA er tilgjengelige.

Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)

Dosen er:

- 600 mg PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.
  ELLER
- 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne

- Ta alltid PREZISTA sammen med ritonavir. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Ta 600 mg PREZISTA om morgenen sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta 600 mg PREZISTA om kvelden sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta PREZISTA sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- PREZISTA 75 mg og 150 mg tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon er utviklet for bruk hos barn, men kan også brukes av voksne i enkelte tilfeller.

Fjerning av den barnesikre korken

Plastboksen har en barnesikret skrukork og skal åpnes som følger:
- Dytt skrukorken av plast ned samtidig som den vris mot klokken.
- Fjern den løse korken.

Dersom du tar for mye av PREZISTA
Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta PREZISTA
Hvis du oppdager det **innen 6 timer,** så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid PREZISTA sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 6 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA uten å snakke med legen din først
Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke PREZISTA. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene
Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med PREZISTA. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er derfor viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av PREZISTA må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlige) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)
- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som PREZISTA. Disse er
- muskelsmerte, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

PREZISTA krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PREZISTA
- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 75 mg darunavir (som etanolat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kolloidal silika, krysspovidon og magnesiumstearat. Filmdrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioksid (E171) og talkum.

Hvordan PREZISTA ser ut og innholdet i pakningen
Filmdrasjerte hvite, kapselformede tabletter, med TMC på en side og 75 på den andre siden. Det er 480 tabletter i én plastboks.
PREZISTA er også tilgjengelig i styrkene 150 mg, 400 mg, 600 mg og 800 mg filmdrasjerte tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Tilvirker
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter
darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA
3. Hvordan du bruker PREZISTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot

Hva er PREZISTA?
PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?
PREZISTA brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg, og som allerede har brukt andre antiretrovirale legemidler.

PREZISTA må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA

Bruk ikke PREZISTA
- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Snakk med legen om **alle** legemidler du tar, inkludert legemidler som inntas via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden.

Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene
Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
Avanafil	til behandling av impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling av allergisymptomer

Triazolam og *oral* (tatt gjennom munnen) *midazolam*	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
Cisaprid	til behandling av enkelte magelidelser
Kolkisin (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller *sertindol*	til behandling av psykiatriske lidelser
Ergotalkaloider som *ergotamin*, *dihydroergotamin*, *ergonovin* og *metylergonovin*	til behandling av migrenehodepine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	legemidler som senker kolesterolnivået
Rifampicin	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet *lopinavir/ritonavir*	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som PREZISTA
Elbasvir/grazoprevir	til behandling av hepatitt C-infeksjon
Alfuzosin	til behandling av forstørret prostata
Sildenafil	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
Tikagrelor	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
Naloksegol	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
Dapoksetin	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
Domperidon	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner PREZISTA med produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker PREZISTA.

PREZISTA kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar PREZISTA kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar PREZISTA kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar PREZISTA og raltegravir (mot hiv-infeksjon) kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen
Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta PREZISTA.
- Fortell legen om du har **diabetes**. PREZISTA kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.

- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom)**.** PREZISTA kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre
PREZISTA har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke PREZISTA.

Barn
PREZISTA er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og PREZISTA
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med PREZISTA. Disse er nevnt under overskriften ”**Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene**”

PREZISTA kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. PREZISTA med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av PREZISTA kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:
- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

PREZISTA kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:
- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin*, *propafenon*, *timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.

- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. PREZISTA kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- *Etinyløstradiol/drospirenon*. PREZISTA kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av PREZISTA, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:
- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol,isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av sinnslidelser).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om ***alle*** legemidlene du tar.

Inntak av PREZISTA sammen med mat og drikke
Se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker PREZISTA”.

Graviditet og amming
Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke PREZISTA med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta PREZISTA med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får PREZISTA, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner
Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt PREZISTA.

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

3. Hvordan du bruker PREZISTA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.
Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt (se tabell under). Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.
Legen vil gi beskjed om hvor mye PREZISTA tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.
Legen vil gi beskjed om hvor mange PREZISTA tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta. Tabletter i andre styrker er tilgjengelig og legen kan ha foreskrevet en kombinasjon av tablettstyrker for å få til den passende doseringen.
PREZISTA mikstur, suspensjon er også tilgjengelig. Din lege vil bestemme om PREZISTA tabletter eller mikstur, suspensjon er riktig for barnet.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En dose består av
mellom 15 og 30 kg	375 mg PREZISTA + 50 mg ritonavir to ganger daglig
mellom 30 og 40 kg	450 mg PREZISTA + 60 mg ritonavir to ganger daglig
mer enn 40 kg*	600 mg PREZISTA + 100 mg ritonavir to ganger daglig

* til barn fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg, vil barnets lege avgjøre hvorvidt PREZISTA 800 mg én gang daglig skal brukes. Dette kan ikke gis med disse 150 mg tablettene. Andre styrker av PREZISTA er tilgjengelige.

Dosering én gang daglig

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Instruksjoner for barn

- Barnet skal alltid ta PREZISTA sammen med ritonavir. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen PREZISTA og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig. Dersom det er foreskrevet PREZISTA to ganger daglig skal barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta PREZISTA sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Barnet skal svelge tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)

Du vil trenge en annen dose av PREZISTA som ikke kan gis med disse 150 mg tablettene. Andre styrker av PREZISTA er tilgjengelige.

Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)

Dosen er:

- 600 mg PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.
  ELLER
- 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne

- Ta alltid PREZISTA sammen med ritonavir. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Ta 600 mg PREZISTA om morgenen sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta 600 mg PREZISTA om kvelden sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta PREZISTA sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- PREZISTA 75 mg og 150 mg tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon er utviklet for bruk hos barn, men kan også brukes av voksne i enkelte tilfeller.

Fjerning av den barnesikre korken

Plastboksen har en barnesikret skrukork og skal åpnes som følger:
- Dytt skrukorken av plast ned samtidig som den vris mot klokken.
- Fjern den løse korken.

Dersom du tar for mye av PREZISTA
Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta PREZISTA
Hvis du oppdager det **innen 6 timer,** så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid PREZISTA sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 6 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA uten å snakke med legen din først
Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke PREZISTA. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene
Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med PREZISTA. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er derfor viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av PREZISTA må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlige) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)
- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som PREZISTA. Disse er
- muskelsmerte, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

PREZISTA krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PREZISTA
- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 150 mg darunavir (som etanolat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kolloidal silika, krysspovidon og magnesiumstearat. Filmdrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioksid (E171) og talkum.

Hvordan PREZISTA ser ut og innholdet i pakningen
Filmdrasjerte hvite, ovale tabletter, med TMC på en side og 150 på den andre siden. Det er 240 tabletter i én plastboks.
PREZISTA er også tilgjengelig i styrkene 75 mg, 400 mg, 600 mg og 800 mg filmdrasjerte tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Tilvirker
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Símí: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PREZISTA 400 mg filmdrasjerte tabletter
darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA
3. Hvordan du bruker PREZISTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot

Hva er PREZISTA?
PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?
PREZISTA 400 mg tabletten brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn (3 år og eldre som har en kroppsvekt på minst 40 kg)
- som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler.
- og hos visse pasienter som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette).

PREZISTA må tas samtidig med en lav dose kobicistat eller ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA

Bruk ikke PREZISTA
- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor kobicistat eller ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Snakk med legen om **alle** legemidler du tar, inkludert legemidler som inntas via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden.

Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene
Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
Avanafil	til behandling av impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling av allergisymptomer
Triazolam og *oral* (tatt gjennom munnen) *midazolam*	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
Cisaprid	til behandling av enkelte magelidelser
Kolkisin (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller *sertindol*	til behandling av psykiatriske lidelser
Ergotalkaloider som *ergotamin*, *dihydroergotamin*, *ergonovin* og *metylergonovin*	til behandling av migrenehodepine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	legemidler som senker kolesterolnivået
Rifampicin	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet *lopinavir/ritonavir*	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som PREZISTA
Elbasvir/grazoprevir	til behandling av hepatitt C-infeksjon
Alfuzosin	til behandling av forstørret prostata
Sildenafil	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
Tikagrelor	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
Naloksegol	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
Dapoksetin	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
Domperidon	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner PREZISTA med produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker PREZISTA.

PREZISTA kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar PREZISTA kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar PREZISTA kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar PREZISTA og raltegravir (mot hiv-infeksjon) kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen
Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.
- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta PREZISTA.
- Fortell legen om du har **diabetes**. PREZISTA kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter

igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.

- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom)**.** PREZISTA kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre
PREZISTA har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke PREZISTA.

Barn og ungdom
PREZISTA 400 mg tabletten er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 40 kg.

Andre legemidler og PREZISTA
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med PREZISTA. Disse er nevnt under overskriften ”**Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene**”

PREZISTA kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. PREZISTA med kobicistat eller ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av PREZISTA kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

PREZISTA kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin*, *propafenon*, *timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. PREZISTA kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- *Etinyløstradiol/drospirenon*. PREZISTA kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av PREZISTA, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av sinnslidelser)

- *Metformin* (til behandling av type 2 diabetes).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om ***alle*** legemidlene du tar.

Inntak av PREZISTA sammen med mat og drikke
Se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker PREZISTA”.

Graviditet og amming
Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke PREZISTA med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta PREZISTA med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får PREZISTA, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner
Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt PREZISTA.

PREZISTA inneholder paraoransje FCF (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

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

3. Hvordan du bruker PREZISTA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.
Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA og kobicistat eller ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

PREZISTA 400 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Dose for voksne som ikke tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)
Den vanlige dosen av PREZISTA er 800 mg (2 tabletter inneholdende 400 mg av PREZISTA eller 1 tablett inneholdende 800 mg av PREZISTA) én gang daglig.
Du må ta PREZISTA hver dag og alltid i kombinasjon med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir og med mat. PREZISTA virker ikke tilstrekkelig uten kobicistat eller ritonavir og mat. Du må spise et måltid eller et mellommåltid innen 30 minutter før du tar PREZISTA og kobicistat eller ritonavir. Type mat er ikke viktig. Selv om du føler deg bedre, skal du ikke stoppe å ta PREZISTA og kobicistat eller ritonavir uten å ha snakket med legen din.

Instruksjoner for voksne
- Ta to 400 mg tabletter på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid PREZISTA sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir.
- Ta PREZISTA sammen med mat.
- Svelg tablettene med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med PREZISTA og kobicistat eller ritonavir som legen din har bestemt.

- PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon har blitt utviklet til bruk hos barn, men kan også bli brukt av voksne i noen tilfeller.

Dose for voksne som tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)
Dosen er:
- 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir én gang daglig
  ELLER
- 600 mg PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg, som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
- Den vanlige dosen av PREZISTA er 800 mg (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med ritonavir eller 150 mg kobicistat én gang daglig.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Dosen er enten:
- 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat én gang daglig.
  ELLER
- 600 mg PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg
- Ta 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat.
- Ta PREZISTA sammen med mat.
- Svelg tablettene med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med PREZISTA og ritonavir eller kobicistat som legen din har bestemt.

Fjerning av den barnesikre korken

Plastboksen har en barnesikret skrukork og skal åpnes som følger:
- Dytt skrukorken av plast ned samtidig som den vris mot klokken.
- Fjern den løse korken.

Dersom du tar for mye av PREZISTA
Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta PREZISTA
Hvis du oppdager det **innen 12 timer,** så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid PREZISTA sammen med kobicistat eller ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 12 timer,** la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA uten å snakke med legen din først
Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke PREZISTA. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene
Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med PREZISTA. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av PREZISTA må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlige) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)
- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten

- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som PREZISTA. Disse er
- muskelsmerte, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

PREZISTA krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PREZISTA
- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 400 mg darunavir (som etanolat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kolloidal silika, krysspovidon og magnesiumstearat. Filmdrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioksid (E171), talkum og paraoransje FCF (E110).

Hvordan PREZISTA ser ut og innholdet i pakningen
Filmdrasjerte, lys oransje, ovalt formede tabletter, med TMC på en side og 400MG på den andre siden. Det er 60 tabletter i én plastboks.
PREZISTA er også tilgjengelig i styrkene 75 mg, 150 mg, 600 mg og 800 mg filmdrasjerte tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Tilvirker
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter
darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA
3. Hvordan du bruker PREZISTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot

Hva er PREZISTA?
PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?
PREZISTA brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg, og som allerede har brukt andre antiretrovirale legemidler.

PREZISTA må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA

Bruk ikke PREZISTA
- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Snakk med legen om **alle** legemidler du tar, inkludert legemidler som inntas via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden.

Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene
Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
Avanafil	til behandling av impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling av allergisymptomer

Triazolam og *oral* (tatt gjennom munnen) *midazolam*	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
Cisaprid	til behandling av enkelte magelidelser
Kolkisin (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller *sertindol*	til behandling av psykiatriske lidelser
Ergotalkaloider som *ergotamin*, *dihydroergotamin*, *ergonovin* og *metylergonovin*	til behandling av migrenehodepine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	legemidler som senker kolesterolnivået
Rifampicin	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet *lopinavir/ritonavir*	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som PREZISTA
Elbasvir/grazoprevir	til behandling av hepatitt C-infeksjon
Alfuzosin	til behandling av forstørret prostata
Sildenafil	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
Tikagrelor	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
Naloksegol	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
Dapoksetin	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
Domperidon	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner PREZISTA med produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker PREZISTA.

PREZISTA kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar PREZISTA kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar PREZISTA kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar PREZISTA og raltegravir (mot hiv-infeksjon) kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen
Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta PREZISTA.
- Fortell legen om du har **diabetes**. PREZISTA kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.

- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom)**.** PREZISTA kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre
PREZISTA har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke PREZISTA.

Barn
PREZISTA er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og PREZISTA
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med PREZISTA. Disse er nevnt under overskriften ”**Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene**”

PREZISTA kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. PREZISTA med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av PREZISTA kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:
- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

PREZISTA kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:
- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin*, *propafenon*, *timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.

- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. PREZISTA kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- *Etinyløstradiol/drospirenon*. PREZISTA kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon.* Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av PREZISTA, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:
- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av sinnslidelser).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om ***alle*** legemidlene du tar.

Inntak av PREZISTA sammen med mat og drikke
Se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker PREZISTA”.

Graviditet og amming
Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke PREZISTA med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta PREZISTA med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får PREZISTA, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner
Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt PREZISTA.

PREZISTA inneholder paraoransje FCF (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

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

3. Hvordan du bruker PREZISTA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.
Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)
Du vil trenge en annen dose av PREZISTA som ikke kan gis med disse 600 mg tablettene. Andre styrker av PREZISTA er tilgjengelige.

Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)
Dosen er:
- 600 mg PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.
  ELLER
- 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne
- Ta alltid PREZISTA sammen med ritonavir. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Ta en PREZISTA 600 mg tablett om morgenen sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta en PREZISTA 600 mg tablett om kvelden sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta PREZISTA sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- PREZISTA 75 mg og 150 mg og 100 mg/ml mikstur, suspensjon er utviklet for bruk hos barn, men kan også brukes av voksne i enkelte tilfeller.

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt (se tabell under). Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.
Legen vil gi beskjed om hvor mye PREZISTA tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg PREZISTA tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. Legen vil gi beskjed om hvor mange PREZISTA tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta. Tabletter i lavere styrker er tilgjengelig for å få til den passende doseringen. PREZISTA mikstur, suspensjon er også tilgjengelig. Din lege vil bestemme om PREZISTA tabletter eller mikstur, suspensjon er riktig for barnet.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En dose består av
mellom 15 og 30 kg	375 mg PREZISTA + 50 mg ritonavir to ganger daglig
mellom 30 og 40 kg	450 mg PREZISTA + 60 mg ritonavir to ganger daglig
mer enn 40 kg*	600 mg PREZISTA + 100 mg ritonavir to ganger daglig

* til barn fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg, vil barnets lege avgjøre hvorvidt PREZISTA 800 mg én gang daglig skal brukes. Dette kan ikke gis med disse 600 mg tablettene. Andre styrker av PREZISTA er tilgjengelige.

Dosering én gang daglig

Vekt	En PREZISTA dose består av	En ritonavir[a] dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Instruksjoner for barn
- Barnet skal alltid ta PREZISTA sammen med ritonavir. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen PREZISTA og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig. Dersom det er foreskrevet PREZISTA to ganger daglig skal barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta PREZISTA sammen med mat. PREZISTA virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Barnet skal svelge tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- PREZISTA 75 mg og 150 mg tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon er utviklet for bruk hos barn som veier mindre enn 40 kg, men kan også brukes i enkelte tilfeller.

Fjerning av den barnesikre korken

Plastboksen har en barnesikret skrukork og skal åpnes som følger:
- Dytt skrukorken av plast ned samtidig som den vris mot klokken.
- Fjern den løse korken.

Dersom du tar for mye av PREZISTA
Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta PREZISTA
Hvis du oppdager det **innen 6 timer,** så må du ta din glemte dose med en gang. Ta alltid PREZISTA sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 6 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA uten å snakke med legen din først
Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke PREZISTA. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene
Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med PREZISTA. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er derfor viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av PREZISTA må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlige) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)
- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som PREZISTA. Disse er
- muskelsmerte, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

PREZISTA krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PREZISTA
- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 600 mg darunavir (som etanolat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kolloidal silika, krysspovidon og magnesiumstearat. Filmdrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioksid (E171), talkum og paraoransje FCF (E110).

Hvordan PREZISTA ser ut og innholdet i pakningen
Filmdrasjerte oransje ovalt formede tabletter, med TMC på en side og 600MG på den andre siden. Det er 60 tabletter i én plastboks.
PREZISTA er også tilgjengelig i styrkene 75 mg, 150 mg, 400 mg og 800 mg filmdrasjerte tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Tilvirker
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Símí: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PREZISTA 800 mg filmdrasjerte tabletter
darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA
3. Hvordan du bruker PREZISTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PREZISTA er og hva det brukes mot

Hva er PREZISTA?
PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. PREZISTA inneholder virkestoffet darunavir. PREZISTA virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?
PREZISTA 800 mg tabletten brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn (3 år og eldre som har en kroppsvekt på minst 40 kg)
- som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler.
- og hos visse pasienter som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette).

PREZISTA må tas samtidig med en lav dose kobicistat eller ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker PREZISTA

Bruk ikke PREZISTA
- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor kobicistat eller ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Snakk med legen om **alle** legemidler du tar, inkludert legemidler som inntas via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden.

Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene
Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
Avanafil	til behandling av impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling av allergisymptomer
Triazolam og *oral* (tatt gjennom munnen) *midazolam*	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
Cisaprid	til behandling av enkelte magelidelser
Kolkisin (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller *sertindol*	til behandling av psykiatriske lidelser
Ergotalkaloider som *ergotamin*, *dihydroergotamin*, *ergonovin* og *metylergonovin*	til behandling av migrenehodepine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	legemidler som senker kolesterolnivået
Rifampicin	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet *lopinavir/ritonavir*	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som PREZISTA
Elbasvir/grazoprevir	til behandling av hepatitt C-infeksjon
Alfuzosin	til behandling av forstørret prostata
Sildenafil	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
Tikagrelor	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
Naloksegol	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
Dapoksetin	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
Domperidon	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner PREZISTA med produkter som inneholder johannesurt **(***Hypericum perforatum).*

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker PREZISTA.

PREZISTA kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar PREZISTA kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar PREZISTA kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar PREZISTA og raltegravir (mot hiv-infeksjon) kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen
Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.
- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta PREZISTA.
- Fortell legen om du har **diabetes**. PREZISTA kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter

igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.

- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom)**.** PREZISTA kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre
PREZISTA har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke PREZISTA.

Barn og ungdom
PREZISTA 800 mg tabletten er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 40 kg.

Andre legemidler og PREZISTA
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med PREZISTA. Disse er nevnt under overskriften ”**Bruk ikke PREZISTA sammen med noen av de følgende legemidlene**”

PREZISTA kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. PREZISTA med kobicistat eller ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av PREZISTA kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

PREZISTA kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin*, *propafenon*, *timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. PREZISTA kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- *Etinyløstradiol/drospirenon*. PREZISTA kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av PREZISTA, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av sinnslidelser)

- *Metformin* (til behandling av type 2 diabetes).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om ***alle*** legemidlene du tar.

Inntak av PREZISTA sammen med mat og drikke
Se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker PREZISTA”.

Graviditet og amming
Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke PREZISTA med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta PREZISTA med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får PREZISTA, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner
Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt PREZISTA.

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

3. Hvordan du bruker PREZISTA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.
Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA og kobicistat eller ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

PREZISTA 800 mg tabletter er kun beregnet for dosering én gang daglig.

Dose for voksne som ikke tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)
Den vanlige dosen av PREZISTA er 800 mg (2 tabletter inneholdende 400 mg av PREZISTA eller 1 tablett inneholdende 800 mg av PREZISTA) én gang daglig.
Du må ta PREZISTA hver dag og alltid i kombinasjon med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir og med mat. PREZISTA virker ikke tilstrekkelig uten kobicistat eller ritonavir og mat. Du må spise et måltid eller et mellommåltid innen 30 minutter før du tar PREZISTA og kobicistat eller ritonavir. Type mat er ikke viktig. Selv om du føler deg bedre, skal du ikke stoppe å ta PREZISTA og kobicistat eller ritonavir uten å ha snakket med legen din.

Instruksjoner for voksne
- Ta en 800 mg tablett på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid PREZISTA sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir.
- Ta PREZISTA sammen med mat.
- Svelg tabletten med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med PREZISTA og kobicistat eller ritonavir som legen din har bestemt.
- PREZISTA 100 mg/ml mikstur, suspensjon har blitt utviklet til bruk hos barn, men kan også bli brukt av voksne i noen tilfeller.

Dose for voksne som tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)
Dosen er:
- 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir én gang daglig
  ELLER
- 600 mg PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg, som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
- Den vanlige dosen av PREZISTA er 800 mg (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat én gang daglig.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Dosen er enten:
- 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat én gang daglig.
  ELLER
- 600 mg PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg
- Ta 800 mg PREZISTA (2 tabletter som inneholder 400 mg PREZISTA eller 1 tablett som inneholder 800 mg PREZISTA) på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid PREZISTA sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat.
- Ta PREZISTA sammen med mat.
- Svelg tablettene med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med PREZISTA og ritonavir eller kobicistat som legen din har bestemt.

Fjerning av den barnesikre korken

Plastboksen har en barnesikret skrukork og skal åpnes som følger:
- Dytt skrukorken av plast ned samtidig som den vris mot klokken.
- Fjern den løse korken.

Dersom du tar for mye av PREZISTA
Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta PREZISTA
Hvis du oppdager det **innen 12 timer,** så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid PREZISTA sammen med kobicistat eller ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 12 timer,** la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av PREZISTA og kobicistat eller ritonavir
Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose PREZISTA og kobicistat eller ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter

inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose PREZISTA og kobicistat eller ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med PREZISTA uten å snakke med legen din først
Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke PREZISTA. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene
Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med PREZISTA. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er derfor viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av PREZISTA må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlige) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)
- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve

- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som PREZISTA. Disse er
- muskelsmerte, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer PREZISTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

PREZISTA krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PREZISTA
- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 800 mg darunavir (som etanolat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, vannfri kolloidal silika, krysspovidon og magnesiumstearat, hypromellose. Filmdrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, makrogol 3350, titandioksid (E171), talkum og rødt jernoksid (E172).

Hvordan PREZISTA ser ut og innholdet i pakningen
Filmdrasjerte, mørkerøde, ovalt formede tabletter, med T på en side og 800 på den andre siden. Det er 30 tabletter i én plastboks. PREZISTA 800 mg tabletter er tilgjengelige i pakninger med én boks eller tre bokser per eske.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.
PREZISTA er også tilgjengelig i styrkene 75 mg, 150 mg, 400 mg og 600 mg filmdrasjerte tabletter og 100 mg/ml mikstur, suspensjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Tilvirker
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.