

## 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 tablett 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 tablett 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 tablett 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 rettleidende 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 tablett (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 tablett kan brukes for å oppnå en dosering på 600 mg to ganger daglig.

Bruk av kun 75 mg og 150 mg tablett 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 tablett.

### *ART-naive voksne pasienter*

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

### *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.

| <b>Anbefalt dose for behandlings-naive pediatriske pasienter (3 til 17 år) med PREZISTA tablett og ritonavir<sup>a</sup></b> |  |
|--|--|
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>   | <b>Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)</b> |
| ≥ 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        |

<sup>a</sup> 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+ celledtall ≥ 100 celler x 10<sup>6</sup>/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).

| <b>Anbefalt dose PREZISTA tabletter og ritonavir for ART-erfarne barn (3 til 17 år)<sup>a</sup></b> |  |  |
|---|--|--|
| <b>Kroppsvekt (kg)</b>  | <b>Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)</b> | <b>Dose (to ganger daglig, i forbindelse med måltid)</b> |
| ≥ 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        |

<sup>a</sup> ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Hos ART-erfarne pediatrike pasienter anbefales hiv-genotypetesting. Dersom hiv-genotypetesting ikke kan utføres, anbefales PREZISTA/ritonavir én gang daglig hos hiv-proteasehemmer-naive pediatrike 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 tas 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 rettleidingen 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).

##### *Pediatrik 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, pimoizid, 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, påvirker ikke darunavirkonsentrasjoner nevneverdig. Det anbefales ikke å endre dosen av ritonavir.

Darunavir binder seg hovedsakelig til surt  $\alpha_1$ -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  $\alpha_1$ -glykoprotein (se pkt. 4.5).

#### ART-erfarne pasienter – dosering én gang daglig

PREZISTA brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA  $\geq 100\,000$  kopier/ml eller CD4+ celletall  $< 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se pkt. 4.2).

Kombinasjon med annen optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) enn  $\geq 2$  NRTIs er ikke undersøkt hos denne populasjonen. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B (se pkt. 5.1).

#### Pediatrik populasjon

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

#### Graviditet

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

#### Eldre

På grunn av begrenset erfaring med PREZISTA hos pasienter  $\geq 65$  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 sulfonamid. PREZISTA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent sulfonamidallergi.

#### Levertoksisitet

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

Relevante laboratorieprøver bør tas før oppstart av behandling med PREZISTA/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 retning basert på om 90 % av konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittet er innenfor ( $\leftrightarrow$ ), under ( $\downarrow$ ) eller over ( $\uparrow$ ) 80-125 % variasjonsbredden (ikke bestemt som "ND" (not determined)).

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.

| <b>INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER</b>                     |   |   |
|---|---|---|
| <b>Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område</b>          | <b>Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)</b>   | <b>Anbefalinger vedrørende samtidig bruk</b>  |
| <b>HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER</b>                             |   |   |
| <i>Integraseoverføringshemmere</i>                            |   |   |
| Dolutegravir  | dolutegravir AUC $\downarrow$ 22 %<br>dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38 %<br>dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11 %<br>darunavir $\leftrightarrow$ *<br>* 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.                           |
| <i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)</i> |   |   |
| Didanosin<br>400 mg én gang daglig                            | didanosin AUC $\downarrow$ 9 %<br>didanosin C <sub>min</sub> ND<br>didanosin C <sub>max</sub> $\downarrow$ 16 %<br>darunavir AUC $\leftrightarrow$<br>darunavir C <sub>min</sub> $\leftrightarrow$<br>darunavir C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$      | Kombinasjonen av PREZISTA gitt sammen med en lav dose ritonavir og didanosin kan brukes uten dosejustering.<br>Didanosin skal administreres på tom mage, så det skal derfor gis 1 time før eller 2 timer etter PREZISTA/ritonavir gitt med mat. |



|  |  |  |
|--|--|--|
| Tenofoviridisoprosil<br>245 mg én gang daglig <sup>†</sup>     | tenofovir AUC ↑ 22 %<br>tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 %<br>tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 %<br># darunavir AUC ↑ 21 %<br># darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 %<br># darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 %<br>(↑ 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 tenofoviridisoprosil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler.  |
| Emtricitabin/tenofovir-alafenamid                              | Tenofovir alafenamid ↔<br>Tenofovir ↑  | Anbefalt dose av emtricitabin/tenofovir-alafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med PREZISTA med en lav dose ritonavir.   |
| Abacavir<br>Emtricitabin<br>Lamivudin<br>Stavudin<br>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.   |
| <b>Ikke-nukleo(s/t)id revers transkriptasehemmere (NNRTI)</b>  |  |  |
| Efavirenz<br>600 mg én gang daglig                             | efavirenz AUC ↑ 21 %<br>efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 %<br>efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 %<br># darunavir AUC ↓ 13 %<br># darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 %<br># darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 %<br>(↑ efavirenz fra CYP3A-hemming)<br>(↓ 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.<br><br>Efavirenz i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C <sub>min</sub> . 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<br>100 mg to ganger daglig                           | etravirin AUC ↓ 37 %<br>etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49 %<br>etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32 %<br>darunavir AUC ↑ 15 %<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔   | PREZISTA med en lav dose ritonavir og etravirin 200 mg to ganger daglig kan brukes uten dosejustering.   |
| Nevirapin<br>200 mg to ganger daglig                           | nevirapin AUC ↑ 27 %<br>nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47 %<br>nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18 %<br># darunavir: konsentrasjoner var i samsvar med historiske data<br>(↑ nevirapin fra CYP3A-hemming)  | PREZISTA med en lav dose ritonavir og nevirapin kan brukes uten dosejusteringer.   |
| Rilpivirin<br>150 mg én gang daglig                            | rilpivirin AUC ↑ 130 %<br>rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178 %<br>rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79 %<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 %<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔  | PREZISTA med en lav dose ritonavir og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.  |

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

| <b>Hiv-Proteasehemmere (PIs) – gitt sammen med en lav dose ritonavir<sup>†</sup></b> |   |  |
|--|---|--|
| Lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg to ganger<br>daglig                                | lopinavir AUC ↑ 9 %<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23 %<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2 %<br>darunavir AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51 % <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup>                       | 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).  |
| Lopinavir/ritonavir<br>533/133,3 mg to ganger<br>daglig                              | lopinavir AUC ↔<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13 %<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11 %<br>darunavir AUC ↓ 41 %<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55 %<br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 %<br><sup>‡</sup> basert på verdier som ikke er dose-normaliserte |  |
| <b>CCR5-ANTAGONIST</b>   |   |  |
| Maraviroc<br>150 mg to ganger daglig   | maraviroc AUC ↑ 305 %<br>maraviroc C <sub>min</sub> ND<br>maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129 %<br>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.   |
| <b>α1-ADRENORESEPTORANTAGONIST</b>   |   |  |
| 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).   |
| <b>ANESTETIKA</b>  |   |  |
| 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.   |
| <b>MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA</b>  |   |  |
| Disopyramid<br>Flekainid<br>Lidokain (systemisk)<br>Meksiletin<br>Propafenon         | 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.   |
| Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Kinidin<br>Ranolazin             |   | PREZISTA med lav dose ritonavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).  |
| Digoksin<br>0,4 mg enkeltdose  | digoksin AUC ↑ 61 %<br>digoksin C <sub>min</sub> ND<br>digoksin C <sub>max</sub> ↑ 29 %<br>(↑ 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. |

| <b>ANTIBIOTIKA</b>                              |  |  |
|---|--|--|
| Klaritromycin<br>500 mg to ganger daglig        | klaritromycin AUC ↑ 57 %<br>klaritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174 %<br>klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26 %<br># darunavir AUC ↓ 13 %<br># darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 %<br># darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 %<br>14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med PREZISTA/ritonavir.<br>(↑ klaritromycin pga. CYP3A-hemming og mulig P-gp-hemming) | Forsiktighet bør utvises når klaritromycin gis samtidig med PREZISTA kombinert med lavdose ritonavir.<br><br>For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtale for klaritromycin vedrørende anbefalt dose.                                 |
| <b>ANTIKOAGULANTIA/PLATEAGGREGASJONSHEMMERE</b> |  |  |
| Apiksaban<br>Rivaroksaban                       | Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og disse antikoagulantia kan øke konsentrasjoner av antikoagulanten.<br>(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<br>Edoksaban                | dabigatraneteksilat (150 mg):<br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdose:</u><br>dabigatran AUC ↑ 72 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64 %<br><br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig:</u><br>dabigatran AUC ↑ 18 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22 %  | Darunavir/ritonavir:<br>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-glykoproteinemming).  | Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).  |
| Klopidogrel                                     | Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket PREZISTA forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjons-hemmende aktivitet.  | Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket PREZISTA er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshekkere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.   |
| Warfarin  | Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med 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.  |
| <b>ANTIPILEPTIKA</b>                            |  |  |
| Fenobarbital<br>Fenytoin                        | Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker.<br>(induksjon av CYP450 enzymer)   | PREZISTA gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene.  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Karbamazepin<br>200 mg to ganger daglig  | karbamazepin AUC ↑ 45 %<br>karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54 %<br>karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43 %<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔  | 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.   |
| <b>ANTIDEPRESSIVA</b>  |  |   |
| Paroksetin<br>20 mg én gang daglig<br><br>Sertralin<br>50 mg én gang daglig<br><br>Amitriptylin<br>Desipramin<br>Imipramin<br>Nortriptylin<br>Trazodon | paroksetin AUC ↓ 39 %<br>paroksetin C <sub>min</sub> ↓ 37 %<br>paroksetin C <sub>max</sub> ↓ 36 %<br># darunavir AUC ↔<br># darunavir C <sub>min</sub> ↔<br># darunavir C <sub>max</sub> ↔<br>sertralin AUC ↓ 49 %<br>sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49 %<br>sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44 %<br># darunavir AUC ↔<br># darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6 %<br># darunavir C <sub>max</sub> ↔<br><br>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.<br><br>Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig. |
| <b>ANTIEMETIKA</b>   |  |   |
| Domperidon   | Ikke undersøkt.  | Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket PREZISTA er kontraindisert.   |
| <b>ANTIMYKOTIKA</b>  |  |   |
| 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<br>Isavukonazol<br>Itrakonazol<br>Posakonazol                                | Ikke undersøkt. PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itraconazol 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 itraconazoldosen ikke overstige 200 mg.   |
| Klotrimazol   | Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)   |  |
| <b>GIKTMIDLER</b>   |   |  |
| Kolkisin  | Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin, darunavir og en lavdose ritonavir kan øke kolikisineksposeringen. (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). |
| <b>ANTIMALARIA MIDLER</b>   |   |  |
| Artemeter/<br>Lumefantrin<br>80/480 mg, 6 doser ved<br>0, 8, 24, 36, 48, og<br>60 timer | artemeter AUC ↓ 16 %<br>artemeter C <sub>min</sub> ↔<br>artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18 %<br>dihydroartemisinin AUC ↓ 18 %<br>dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔<br>dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18 %<br>lumefantrin AUC ↑ 175 %<br>lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126 %<br>lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65 %<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13 %<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔ | Kombinasjonen av PREZISTA og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.   |
| <b>ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER</b>   |   |  |
| Rifampicin<br>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.<br><br>Samtidig bruk av rifampicin og PREZISTA med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).   |

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

|   |  |   |
|---|--|---|
| Perfenazin<br>Risperidon<br>Tioridazin  | Ikke undersøkt. PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika.<br>(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.<br><br>Samtidig bruk av PREZISTA med lav dose lurasidon, ritonavir og pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).  |
| <b>β-BLOKKERE</b>   |  |   |
| Karvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol   | Ikke undersøkt. PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse β-blokkerne.<br>(CYP2D6-hemming)   | Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av PREZISTA og β-blokkere. En lavere dose av β-blokkeren bør vurderes.   |
| <b>KALSIUMANTAGONISTER</b>  |  |   |
| Amlodipin<br>Diltiazem<br>Felodipin<br>Nikardipin<br>Nifedipin<br>Verapamil   | Ikke undersøkt. PREZISTA og en lav dose ritonavir kan forventes å medføre økning i plasmakonsentrasjoner av kalsiumantagonister.<br>(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.   |
| <b>KORTIKOSTEROIDER</b>   |  |   |
| 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.<br><br>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.<br><br>Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelene for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasientene overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider.<br><br>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.<br>(CYP3A-induksjon)  | Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk med PREZISTA og en lav dose ritonavir.  |
| <b>ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER</b>  |  |   |
| 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.<br>(CYP3A-induksjon)  | Ved samtidig bruk av PREZISTA og en lav dose ritonavir bør pasientens toleranse overfor bosentan overvåkes.   |



| <b>HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALIA</b> |   |   |
|--|---|---|
| <i>NS3-4A proteasehemmere</i>                              |   |   |
| 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.  |
| <b>URTER</b>   |   |   |
| Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )                | 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 ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med johannesurt. |
| <b>HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE</b>                            |   |   |
| Lovastatin<br>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<br>10 mg én gang daglig                       | atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger<br>atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 ganger<br>atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 ganger<br># 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<br>40 mg enkeltdose                            | pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup><br>pravastatin C <sub>min</sub> ND<br>pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 %<br><sup>¶</sup> 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<br>10 mg én gang daglig                       | rosuvastatin AUC ↑ 48 % <sup>¶¶</sup><br>rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>¶¶</sup><br><sup>¶¶</sup> 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.  |
| <b>ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER</b>                     |   |   |
| 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).  |
| <b>H<sub>2</sub>-RESEPTORANTAGONISTER</b>                  |   |   |
| Ranitidin<br>150 mg to ganger daglig                       | # darunavir AUC ↔<br># darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔  | PREZISTA og en lav dose ritonavir kan gis samtidig med H <sub>2</sub> -reseptor-antagonister uten dosejusteringer.  |

| <b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>  |  |  |
|--|--|--|
| Ciklosporin<br>Sirolimus<br>Tacrolimus<br><br>Everolimus   | Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir.<br>(CYP3A-hemming)  | Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres.<br><br>Samtidig bruk av everolimus og PREZISTA med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.  |
| <b>BETAAGONISTER TIL INHALASJON</b>  |  |  |
| 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.  |
| <b>NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET</b>  |  |  |
| Metadon<br>Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig  | R(-) metadon AUC ↓ 16 %<br>R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 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<br>8/2 mg–16/4 mg én gang daglig  | buprenorfin AUC ↓ 11 %<br>buprenorfin C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 %<br>norbuprenorfin AUC ↑ 46 %<br>norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 %<br>norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 %<br>nalokson AUC ↔<br>nalokson C <sub>min</sub> ND<br>nalokson C <sub>max</sub> ↔   | 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<br>Oksykodon<br>Tramadol  | Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika.<br>(CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)  | Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket PREZISTA med disse analgetika.  |
| <b>ØSTRONGENBASERT PREVENSJON</b>  |  |  |
| Drospirenon<br>Etinyløstradiol<br>(3 mg/0,02 mg én gang daglig)<br><br>Etinyløstradiol<br>Noretindron<br>35 µg/1 mg én gang daglig | Ikke undersøkt med darunavir/ritonavir.<br><br>etinyløstradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup><br>etinyløstradiol C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup><br>etinyløstradiol C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup><br>noretindron AUC ↓ 14 % <sup>β</sup><br>noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup><br>noretindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> med darunavir/ritonavir | Når PREZISTA gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen for hyperkalemi.<br><br>Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir.<br><br>Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel. |

| <b>OPIOIDANTAGONIST</b>  |   |   |
|--|---|---|
| Naloksegol   | Ikke undersøkt.   | Samtidig administrasjon av naloksegol og forsterket PREZISTA er kontraindisert.   |
| <b>FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) HEMMERE</b>   |   |   |
| Til behandling av erektil dysfunksjon<br>Avanafil<br>Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil | I en interaksjonsstudie <sup>#</sup> 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 tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer. |
| Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon<br>Sildenafil<br>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.                   |
| <b>PROTONPUMPEHEMMERE</b>  |   |   |
| Omeprazol<br>20 mg én gang daglig  | <sup>#</sup> darunavir AUC ↔<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔  | PREZISTA med en lav dose ritonavir kan bli gitt samtidig med protonpumpehemmere uten dosejustering.   |

| <b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>  |   |   |
|--|---|---|
| Buspiron<br>Klorazepat<br>Diazepam<br>Estazolam<br>Flurazepam<br>Midazolam (parenteral)<br>Zolpidem<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Midazolam (oral)<br>Triazolam | 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.<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>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.<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>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 åndedrettshevelse og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam.<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>PREZISTA med lav dose ritonavir sammen med triazolam eller oral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3). |
| <b>BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULASJON</b>  |   |   |
| Dapoksetin   | Ikke undersøkt.   | Samtidig administrasjon av forsterket PREZISTA og dapoksetin er kontraindisert.   |
| <b>UROLOGISKE LEGEMIDLER</b>   |   |   |
| Fesoterodin<br>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 proteasehemmere generelt ikke anbefalt.

‡ Studie ble utført med tenofoviridisoproksilfumarat 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 ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

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

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

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

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

<sup>§</sup> 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. 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 rhabdomyolyse 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).

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingene for pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike 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 pediatrike 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).



## 4.9 Overdosering

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir viser aktivitet mot laboriestammer og kliniske isolater av hiv-1 og laboriestammer 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  $\mu M$  til  $> 100 \mu M$ .

#### Resistens

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

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

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

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

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

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

|  | ARTEMIS<br>Uke 192  | ODIN<br>Uke 48  |   | TITAN<br>Uke 48   |
|--|---|---|---|---|
|  | PREZISTA/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>én gang daglig<br>N=343 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>én gang daglig<br>N=294 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>to ganger daglig<br>N=296 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>to ganger daglig<br>N=298 |
| Totalt antall av virologisk svikt <sup>a</sup> , 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 <sup>b</sup> 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  |

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

<sup>b</sup> 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, sakonavir og/eller tipranavir som viser at virus som er resistent mot de fleste proteasehemmere forblir følsomme overfor darunavir.

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

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

<sup>a</sup> Beregnet i følge TLOVR-algoritmen

<sup>b</sup> Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

<sup>c</sup> 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<br>800/100 mg én gang<br>daglig + OBR<br>N=294 | PREZISTA/ritonavir<br>600/100 mg to ganger<br>daglig + OBR<br>N=296 | Behandlingsforskjell<br>(95 % konfidensintervall) |
| Hiv-1 RNA<br>< 50 kopier/ml <sup>a</sup>   | 72,1 % (212)  | 70,9 % (210)  | 1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>                    |
| Med baseline hiv-1<br>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+<br>celletall (x 10 <sup>6</sup> /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 <sup>c</sup>   | 55,2 % (16/29)  | 83,3 % (25/30)  | -28,2 % (-51,0; -5,3)                             |
| gjennomsnittlig CD4+<br>celletall endring fra<br>baseline<br>(x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup> | 108   | 112   | -5 <sup>d</sup> (-25; 16)                         |

- <sup>a</sup> Beregning basert på TLOVR-algoritmen  
<sup>b</sup> Basert på normalberegning av forskjellen i % respons  
<sup>c</sup> Type A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF og CRF06\_CPX  
<sup>d</sup> Gjennomsnittlig forskjell  
<sup>e</sup> Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

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

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA  $\geq$  100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler  $\times$  10<sup>6</sup>/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 utprøvet 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   |                   |                                     |
| <i>Resultater</i>   | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg to<br>ganger daglig<br>n=131 | Kontroll<br>n=124 | Behandlings-<br>forskjell                  | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>to ganger<br>daglig<br>n=131 | Kontroll<br>n=124 | Behandlings-<br>forskjell           |
| Hiv RNA<br>< 50 kopier/ml <sup>a</sup>  | 45,0 % (59)   | 11,3 %<br>(14)    | 33,7 %<br>(23,4 %;<br>44,1 %) <sup>c</sup> | 38,9 % (51)  | 8,9 %<br>(11)     | 30,1 %<br>(20,1; 40,0) <sup>c</sup> |
| Gjennomsnittlig<br>endring i<br>CD4+-celletall<br>fra baseline<br>( $\times$ 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup> | 103   | 17                | 86<br>(57; 114) <sup>c</sup>               | 133  | 15                | 118<br>(83,9; 153,4) <sup>c</sup>   |

- <sup>a</sup> Beregning basert på TLOVR-algoritmen  
<sup>b</sup> Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)  
<sup>c</sup> 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 <sup>\*,a</sup>, og baseline darunavir FC og ved bruk av enfuvirtide (ENF):  
Som-behandlet (as treated)-analyser av studiene POWER og DUET.

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

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> fold change i EC<sub>50</sub>

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

<sup>d</sup> "Pasienter med naiv bruk av ENF" er pasienter som brukte ENF for første gang.

### Pediatriiske pasienter

For kliniske studieresultater som gjelder ART-naive pediatriiske 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 pediatriiske 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 pediatriiske 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<sub>10</sub> 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<br>N=80 |
| Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>                           | 47,5 % (38)                |
| CD4+ celtall, gjennomsnittlig endring fra baseline <sup>b</sup> | 147                        |

<sup>a</sup> Beregnet i følge TLOVR-algoritmen.

<sup>b</sup> 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, hvorav 17 (21,3 %) av pasienter fikk tilbakefall og 7 (8,8 %) av pasientene ikke responderte på behandlingen.

### ART-erfarne pediatriiske 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 pediatriiske 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, evaluert 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<br>N=5 | 15 kg til < 20 kg<br>N=16 |
| Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>                             | 80,0 % (4)               | 81,3 % (13)               |
| CD4+ prosentvis endring fra baseline <sup>b</sup>                 | 4                        | 4                         |
| CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline <sup>b</sup> | 16                       | 241                       |

<sup>a</sup> Beregnet i følge TLOVR algoritmen.

<sup>b</sup> 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. Eksposering for darunavir var større hos de hiv-1-smittede pasientene enn hos friske frivillige. Økningen i darunavireksposering hos hiv-1-smittede pasienter sammenlignet med friske frivillige kan forklares med at høyere konsentrasjoner av surt  $\alpha_1$ -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 darunavireksposeringen.

### Distribusjon

Ca. 95 % av darunavir er bundet til plasmaprotein. Darunavir binder seg hovedsakelig til plasma surt  $\alpha_1$ -glykoprotein.

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

### Biotransformasjon

*In vitro*-eksperimenter med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at darunavir hovedsakelig gjennomgår oksidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i stor grad av CYP-systemet i leveren og nesten utelukkende av isozym CYP3A4. En  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -darunavir og ritonavir, kunne ca. 79,5 % og 13,9 % av  $^{14}\text{C}$ -darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2 % av den administrerte dosen i feces og ca. 7,7 % i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid for darunavir var ca. 15 timer når det ble gitt sammen med ritonavir.

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

### Spesielle grupper

#### *Pediatrik populasjon*

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

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

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

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

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

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

| <b>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</b> |   |  |                                      |
|--|---|--|--------------------------------------|
| <b>Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)</b>   | <b>Graviditetens andre trimester (n=12)<sup>a</sup></b> | <b>Graviditetens tredje trimester (n=12)</b> | <b>Postpartum (6-12 uker) (n=12)</b> |
| C <sub>max</sub> , ng/ml   | 4668 ± 1097   | 5328 ± 1631                                  | 6659 ± 2364                          |
| AUC <sub>12h</sub> , ng.time/ml  | 39 370 ± 9597   | 45 880 ± 17 360                              | 56 890 ± 26 340                      |
| C <sub>min</sub> , ng/ml   | 1922 ± 825  | 2661 ± 1269                                  | 2851 ± 2216                          |

<sup>a</sup> n=11 for AUC<sub>12h</sub>

| <b>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</b> |   |  |                                      |
|--|---|--|--------------------------------------|
| <b>Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)</b>   | <b>Graviditetens andre trimester (n=17)</b> | <b>Graviditetens tredje trimester (n=15)</b> | <b>Postpartum (6-12 uker) (n=16)</b> |
| C <sub>max</sub> , ng/ml   | 4964 ± 1505                                 | 5132 ± 1198                                  | 7310 ± 1704                          |
| AUC <sub>24h</sub> , ng.time/ml  | 62 289 ± 16 234                             | 61 112 ± 13 790                              | 92 116 ± 29 241                      |



|                          |            |            |             |
|--------------------------|------------|------------|-------------|
| C <sub>min</sub> , 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<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> og C<sub>min</sub> henholdsvis 28 %, 26 % og 26 % lavere sammenlignet med postpartum, og under graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> og C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> og C<sub>min</sub> henholdsvis 33 %, 31 % og 30 % lavere sammenlignet med postpartum, og under graviditetens tredje trimester var verdiene for darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> og C<sub>min</sub> 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 darunavir. Hos gnagere var de identifiserte målorganene det hematopoetiske system, koagulasjonssystemet, lever og tyreoida. En variabel, men begrenset reduksjon i parametre relatert til de røde blodlegemene ble observert sammen med økninger i aktivert partiell tromboplastintid.

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

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

#### 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**

11/2022

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