

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 75 mg filmovertrukne tabletter  
PREZISTA 150 mg filmovertrukne tabletter  
PREZISTA 600 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### PREZISTA 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg darunavir (som ethanolat).

### PREZISTA 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg darunavir (som ethanolat).

### PREZISTA 600 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg darunavir (som ethanolat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 2,750 mg sunset yellow FCF (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

### PREZISTA 75 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukket tablet.

Hvid, aflang tablet på 9,2 mm med "75" præget på den ene side og "TMC" præget på den anden side.

### PREZISTA 150 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukket tablet.

Hvid, aflang tablet på 13,7 mm med "150" præget på den ene side og "TMC" præget på den anden side.

### PREZISTA 600 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukket tablet.

Orange, aflang tablet på 21,1 mm med "600MG" præget på den ene side og "TMC" præget på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

PREZISTA, administreret sammen med lavdosis ritonavir, er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af patienter med human immunodefektvirus (hiv-1)-infektion (se pkt. 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte passende behandlingsregimer (se pkt. 4.2):

- til behandling af hiv-1-infektion hos voksne patienter, som tidligere har været i antiretroviral behandling (ART-erfarne), inklusive patienter, der tidligere har fået omfattende præmedicinering
- til behandling af hiv-1-infektion hos pædiatriske patienter fra 3 år med en legemsvægt på mindst 15 kg.

I forbindelse med beslutningen om at påbegynde behandling med PREZISTA, administreret sammen med lavdosis ritonavir, skal den enkelte patients behandlingsanamnese og de mutationsmønstre, der er forbundet med forskellige lægemidler, overvejes nøje. Genotype- og fænotypebestemmelse (hvor det er muligt) og behandlingsanamnese skal være vejledende for brugen af PREZISTA (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

## 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge, der har erfaring med håndtering af hiv-infektion. Efter indledning af behandling med PREZISTA skal patienterne rådgives om ikke at ændre doseringen eller lægemiddelformen eller stoppe med behandlingen undtagen efter aftale med lægen.

### Dosering

PREZISTA skal altid gives oralt med lavdosis ritonavir som en farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Produktresuméet for ritonavir skal derfor læses, inden behandling med PREZISTA påbegyndes.

PREZISTA fås også som oral suspension til anvendelse hos patienter, der ikke kan synke PREZISTA tabletter (se produktresuméet for PREZISTA oral suspension).

### *ART-erfarne voksne patienter*

Den anbefalede dosis er 600 mg to gange dagligt sammen med ritonavir 100 mg to gange dagligt i forbindelse med et måltid. PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 600 mg to gange dagligt.

Anvendelse af 75 mg og 150 mg tabletter til at opnå den anbefalede dosis er hensigtsmæssig, når der foreligger risiko for overfølsomhed over for specifikke farvestoffer eller ved besvær med at synke tabletterne på 600 mg.

### *ART-naive voksne patienter*

Se doseringsanbefalingerne til ART-naive patienter i produktresuméet for PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter.

### *ART-naive pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 15 kg)*

Den vægtbaserede dosis af PREZISTA og ritonavir til pædiatriske patienter fremgår af tabellen nedenfor.

<b>Anbefalet dosis af PREZISTA tabletter og ritonavir<sup>a</sup> til behandlingsnaive pædiatriske patienter (3 til 17 år)</b>	
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>Dosis (en gang dagligt i forbindelse med et måltid)</b>
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gang dagligt
≥ 30 kg til < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gang dagligt
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gang dagligt

<sup>a</sup> ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

### *ART-erfarne pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 15 kg)*

Det anbefales sædvanligvis at tage PREZISTA to gange dagligt med ritonavir i forbindelse med et måltid.

Et dosisregime med PREZISTA taget med ritonavir en gang dagligt i forbindelse med et måltid kan anvendes til patienter, der tidligere har været eksponeret for antiretrovirale lægemidler, men uden mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)\*, og som har plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 10<sup>6</sup> celler /l.

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

Den vægtbaserede dosis af PREZISTA og ritonavir til pædiatriske patienter fremgår af tabellen nedenfor. Den anbefalede dosis af PREZISTA sammen med lavdosis ritonavir bør ikke overstige den anbefalede dosis til voksne (600/100 mg to gange dagligt eller 800/100 mg en gang dagligt).

<b>Anbefalet dosis af PREZISTA tabletter og ritonavir<sup>a</sup> til behandlingserfarne pædiatriske patienter (3 til 17 år)</b>		
<b>Legemsvægt (kg)</b>	<b>Dosis (en gang dagligt i forbindelse med et måltid)</b>	<b>Dosis (to gange dagligt i forbindelse med et måltid)</b>
≥ 15 kg-< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gang dagligt	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir to gange dagligt
≥ 30 kg-< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gang dagligt	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir to gange dagligt
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gang dagligt <sup>c</sup>	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir to gange dagligt

<sup>a</sup> ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Bestemmelse af hiv-genotype anbefales hos ART-erfarne pædiatriske patienter. Hvis hiv-genotypebestemmelse ikke er gennemførlig, anbefales dosisregimet med PREZISTA/ritonavir en gang dagligt til hiv-proteasehæmmer-naive pædiatriske patienter, og regimet med to daglige doseringer til hiv-proteasehæmmer-erfarne patienter.

Det kan være hensigtsmæssigt udelukkende at bruge 75 mg og 150 mg tabletter eller 100 mg/ml oral suspension til opnåelse af den anbefalede PREZISTA-dosis, når der er sandsynlighed for overfølsomhed over for særlige farvestoffer.

#### *Rådgivning om glemte doser*

Hvis en dosis PREZISTA og/eller ritonavir glemmes i op til 6 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal patienterne informeres om snarest muligt at tage den ordinerede dosis PREZISTA og ritonavir sammen med et måltid. Hvis det opdages senere end 6 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige behandlingsplan.

Denne vejledning er baseret på halveringstiden for darunavir i tilstedeværelse af ritonavir på 15 timer og på et anbefalet dosisinterval på ca. 12 timer.

Hvis patienten kaster op inden for 4 timer efter at have taget medicinen, skal patienten tage en ny dosis af PREZISTA med cobicistat eller ritonavir snarest muligt i forbindelse med et måltid. Hvis patienten kaster op mere end 4 timer efter at have taget medicinen, skal patienten ikke tage en ny dosis af PREZISTA med cobicistat eller ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om denne population, og PREZISTA skal derfor anvendes med forsigtighed til denne aldersgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Darunavir metaboliseres i leveren. Dosisjustering anbefales ikke til patienter med mild (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion. Dog skal PREZISTA anvendes med forsigtighed til disse patienter. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med svært nedsat leverfunktion. En alvorlig leverfunktionsnedsættelse kan medføre et øget niveau af darunavir og en forværring af stoffets sikkerhedsprofil. PREZISTA må derfor ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Pædiatrisk population*

PREZISTA/ritonavir bør ikke anvendes til børn med en legemsvægt under 15 kg, da dosis til denne population ikke er påvist hos tilstrækkeligt mange patienter (se pkt. 5.1). PREZISTA/ritonavir bør ikke anvendes til børn under 3 år af sikkerhedsmæssige grunde (se pkt. 4.4 og 5.3).

Det vægtbaserede dosisregime for PREZISTA og ritonavir til pædiatriske patienter fremgår af tabellerne ovenfor.

### *Graviditet og post partum*

Dosisjustering af darunavir/ritonavir er ikke nødvendig under graviditet og *post partum*.

PREZISTA/ritonavir bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

### Administration

Patienterne bør vejledes i at tage PREZISTA sammen med lavdosis ritonavir inden for 30 minutter efter indtagelse af et måltid. Måltidets sammensætning påvirker ikke eksponeringen for darunavir (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

Patienter med svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion.

Kombination af stærke CYP3A-induktorer såsom rifampicin og PREZISTA med lavdosis ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af kombinationsproduktet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af PREZISTA, med lavdosis ritonavir, og aktive stoffer, der er meget afhængige af CYP3A for eliminering, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser. Disse aktive stoffer omfatter f.eks.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- colchicin ved anvendelse til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.5)
- sekalealkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimoqid, quetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- triazolam, midazolam administreret oralt (om forsigtighed ved parenteral administration af midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil - ved behandling af pulmonal arteriel hypertension, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- dabigatran, ticagrelor (se pkt. 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes

foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Regelmæssig kontrol af virologisk respons anbefales. Ved manglende eller tab af virologisk respons bør patienten testes for resistens.

PREZISTA skal altid gives oralt sammen med lavdosis ritonavir som en farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.2). Produktresuméet for cobicistat eller ritonavir, som det måtte være relevant, skal derfor læses, inden behandling med PREZISTA påbegyndes.

Forhøjelse af dosis af ritonavir i forhold til den anbefalede dosis i pkt. 4.2 påvirkede ikke koncentrationen af darunavir i signifikant grad. Det frarådes at ændre dosis af ritonavir.

Darunavir bindes hovedsageligt til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Denne proteinbinding er koncentrationsafhængig, hvilket indikerer, at bindingskapaciteten mættes. Derfor kan fortrængning af lægemidler, der i udstrakt grad bindes til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein, ikke udelukkes (se pkt. 4.5).

#### ART-erfarne patienter – Dosering en gang dagligt

PREZISTA anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis ritonavir en gang dagligt til ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA  $\geq 100\ 000$  kopier/ml eller CD4+-celletal  $< 100 \times 10^6$  celler/l (se pkt. 4.2). Kombinationer med andre optimerede baggrundsregimer (OBR'er) end  $\geq 2$  NRTI'er er ikke undersøgt hos denne population. Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1-subtyper end subtype B (se pkt. 5.1).

#### Pædiatrisk population

PREZISTA anbefales ikke til brug til pædiatriske patienter under 3 år eller med en legemsvægt under 15 kg (se pkt. 4.2 og 5.3).

#### Graviditet

PREZISTA/ritonavir bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af gravide kvinder, som kræver samtidig medicinsk behandling, der kan medføre en yderligere nedsat eksponering for darunavir (se pkt. 4.5 og 5.2).

#### Ældre

Da der kun foreligger begrænsede oplysninger om brug af PREZISTA til patienter over 65 år, skal der udvises forsigtighed ved administration af PREZISTA til ældre patienter, for hvilke der skal tages højde for den højere forekomst af nedsat leverfunktion, samtidige sygdomme og andre behandlinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Alvorlige hudreaktioner

I løbet af det kliniske udviklingsprogram for darunavir/ritonavir (N=3 063) rapporteredes alvorlige hudreaktioner, som kunne være ledsaget af feber og/eller forhøjede aminotransferaser, hos 0,4 % af patienterne. DRESS (hududslæt med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapporteret i sjældne tilfælde ( $< 0,1$  %), og efter markedsføringen er toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose blevet rapporteret. Ved symptomer på alvorlige hudreaktioner skal PREZISTA straks seponeres. Disse reaktioner kan omfatte, men er ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af feber, almen utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blæredannelse, mundsår, konjunktivitis, hepatitis og/eller eosinofili.

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfarne patienter, der blev behandlet med PREZISTA/ritonavir + raltegravir, end hos patienter, der fik PREZISTA/ritonavir uden raltegravir eller raltegravir uden PREZISTA (se pkt. 4.8).

Darunavir indeholder en sulfonamid-del. PREZISTA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt sulfonamidallergi.

### Hepatotoksicitet

Lægemiddelinduceret hepatitis (f.eks. akut hepatitis, cytolytisk hepatitis) er blevet rapporteret efter anvendelse af PREZISTA. Under det kliniske udviklingsprogram med darunavir/ritonavir (N=3 063) rapporteredes hepatitis hos 0,5 % af patienterne, der fik antiretroviral kombinationsbehandling med PREZISTA/ritonavir. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis B eller C, har en øget risiko for at få leverfunktionsanomalier, hvilket kan omfatte alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der til den relevante produktinformation for disse lægemidler.

Relevante laboratorieundersøgelser bør udføres før indledning af behandling med PREZISTA/ritonavir, og patienterne bør monitoreres under behandlingen. Monitorering for forhøjet ASAT/ALAT bør overvejes hos patienter med underliggende kronisk hepatitis eller cirrose eller hos patienter, som havde forhøjede aminotransferaser før behandlingen – specielt i de første mange måneders behandling med PREZISTA/ritonavir.

Ved nye tilfælde eller forværring af leverdysfunktion (med klinisk signifikant forhøjelse af leverenzymen og/eller symptomer såsom træthed, anoreksi, kvalme, gulsot, mørkfarvning af urin, ømhed over leveren, hepatomegali) hos patienter, der anvender PREZISTA/ritonavir, bør det overvejes omgående at seponere behandlingen eller indstille den midlertidigt.

### Patienter med co-eksisterende tilstande

#### *Nedsat leverfunktion*

Sikkerheden og virkningen af PREZISTA er ikke blevet fastslået hos patienter med alvorlige, underliggende leversygdomme, og PREZISTA er derfor kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. På grund af en stigning i plasmakoncentrationen af ubundet darunavir bør PREZISTA anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der gælder ingen særlige sikkerhedsregler eller dosisjusteringer for darunavir/ritonavir for patienter med nedsat nyrefunktion. Da darunavir og ritonavir i høj grad binder sig til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at disse lægemidler vil blive fjernet i signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Derfor er der ingen særlige sikkerhedsregler eller dosisjusteringer for disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### *Patienter med hæmofili*

Der har været rapporter om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med type A- og B-hæmofili, der behandles med PI (proteasehæmmere). Hos nogle patienter blev der givet supplerende faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsatte behandlingen med PI eller blev genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng har været foreslået, selvom virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Patienter med hæmofili skal derfor oplyses om muligheden for øget blødningstendens.

#### *Vægt og metaboliske parametre*

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidbehandling, alkoholforbrug, alvorlig immunsuppression, højt BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterne skal rådes til at søge lægelig rådgivning, hvis de oplever ømhed og smerter i led, stivhed i led eller bevægelsesbesvær.

### Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller resterende opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første uger eller måneder efter påbegyndelse af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kendt som *Pneumocystis carinii*). Et hvilket som helst inflammatorisk symptom skal vurderes, og behandling påbegyndes ved behov. Derudover er der observeret reaktivering af herpes simplex og herpes zoster i kliniske studie med PREZISTA med lavdosis ritonavir.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Den rapporterede tid til udbrud er mere variabel, og disse hændelser kan forekomme mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.8).

### Interaktioner med lægemidler

Adskillige af interaktionsstudierne er blevet udført med darunavir ved lavere doser end anbefalet. Effekten på co-administreret medicin er derfor muligvis undervurderet, og klinisk sikkerhedsmonitorering kan være indiceret. For fuldstændig information om interaktioner med anden medicin, se pkt. 4.5.

Efavirenz i kombination med boostet PREZISTA en gang dagligt kan medføre suboptimal darunavir  $C_{\min}$ . Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med PREZISTA, bør der anvendes et regime med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.5).

Der er indberettet livstruende og letale lægemiddelinteraktioner hos patienter, der blev behandlet med colchicin og stærke CYP3A- og P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere (se pkt. 4.3 og 4.5).

PREZISTA 600 mg tabletter indeholder sunset yellow FCF (E110), som kan forårsage en allergisk reaktion.

PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg tabletter indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. de er i det væsentlige natriumfri.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Lægemidler, som kan blive påvirket af darunavir boostet med ritonavir

Darunavir og ritonavir er hæmmere af CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Co-administration af darunavir/ritonavir med lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A og/eller CYP2D6 eller transporteres af P-gp, kan forårsage øget systemisk eksponering for sådanne lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge både den terapeutiske virkning og bivirkninger.

Co-administration af darunavir/ritonavir med lægemidler, der har aktive metabolitter dannet af CYP3A, kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af disse aktive metabolitter, hvilket potentielt kan føre til tab af deres terapeutiske virkning (se interaktionstabellen nedenfor).

PREZISTA, co-administreret med lavdosis ritonavir, må ikke kombineres med lægemidler, der er meget afhængige af CYP3A i forbindelse med clearance, og for hvilke øget systemisk eksponering er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser (snævert terapeutisk indeks) (se pkt. 4.3).

Den samlede farmakokinetiske, forstærkende effekt af ritonavir medførte en ca. 14-fold stigning i den systemiske eksponering for darunavir ved administration af en oral enkeltdosis darunavir på 600 mg i kombination med ritonavir 100 mg to gange dagligt. Derfor bør PREZISTA kun anvendes i kombination med lavdosis ritonavir som en farmakokinetisk forstærker (se pkt. 4.4 og 5.2).

Et klinisk studie, hvor der anvendtes flere forskellige lægemidler, der metaboliseres af cytochrom CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, viste en stigning i CYP2C9- og CYP2C19-aktiviteten og en hæmning af CYP2D6-aktiviteten ved tilstedeværelse af darunavir/ritonavir. Dette kan skyldes tilstedeværelsen af lavdosis ritonavir. Co-administration af darunavir og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2D6 (såsom flecainid, propafenon, metoprolol), kan resultere i en øget plasmakoncentration af disse lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Co-administration af darunavir og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin) og CYP2C19 (såsom methadon) kan resultere i nedsat systemisk eksponering af disse lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Selvom effekten på CYP2C8 kun er blevet undersøgt *in vitro*, kan co-administration af darunavir og ritonavir og lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C8 (såsom paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid), resultere i nedsat systemisk eksponering af disse lægemidler, hvilken kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Ritonavir hæmmer transportørerne P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3, og co-administration med substrater for disse transportører kan medføre øgede plasmakoncentrationer af disse stoffer (f.eks. dabigatranetexilat, digoxin, statiner og bosentan, se interaktionstabellen nedenfor).

#### *Lægemidler, der påvirker eksponeringen for darunavir/ritonavir*

Darunavir og ritonavir metaboliseres via CYP3A. Lægemidler, der inducerer CYP3A-aktivitet, ville forventes at øge clearance af darunavir og ritonavir, hvilket medfører en lavere plasmakoncentration af darunavir og ritonavir (f.eks. rifampicin, perikon, lopinavir). Co-administration af darunavir og ritonavir og andre lægemidler, der hæmmer CYP3A, kan nedsætte clearance af darunavir og ritonavir og kan medføre øgede plasmakoncentrationer af darunavir og ritonavir (f.eks. indinavir, azolantimykotika som clotrimazol). Disse interaktioner er beskrevet i interaktionstabellen neden for.

#### **Interaktionstabel**

Interaktioner mellem PREZISTA/ritonavir og antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler er opført i tabellen nedenfor. Retningen af pilen ud for hver farmakokinetisk parameter er baseret på 90 % konfidensintervallet for den geometriske middelværdi værende inden for ( $\leftrightarrow$ ), under ( $\downarrow$ ) eller over ( $\uparrow$ ) 80-125 % intervallet (ikke fastsat (not determined) som "ND").

Adskillige af interaktionsstudierne (markeret med # i tabellen nedenfor) er gennemført med doser af darunavir, der er lavere end den anbefalede dosis, eller med et andet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering). Virkningen på co-administrerede lægemidler kan således være undervurderet, og klinisk monitorering af sikkerhed kan være indiceret.

Listen nedenfor med eksempler på lægemiddelinteraktioner er ikke fyldestgørende. Derfor skal mærkningen af hvert lægemiddel, som administreres sammen med PREZISTA, gennemgås for information relateret til metabolismevejen, interaktions mekanismerne, potentielle risici og konkrete forholdsregler, som skal tages i forbindelse med co-administration.



<b>INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER</b>		
<b>Eksempler på lægemidler efter terapeutisk område</b>	<b>Interaktioner Geometrisk middellændring (%)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende co-administration</b>
<b>ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV</b>		
<b>Integrasehæmmere</b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38 % dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 % darunavir ↔* * Ved brug af historiske farmakokinetiske data på tværs af studier.	PREZISTA co-administreret med lavdosis ritonavir og dolutegravir kan bruges uden dosisjustering.
Raltegravir	Nogle kliniske studier tyder på, at raltegravir kan forårsage et beskedent fald i darunavirs plasmakoncentration.	Aktuelt synes raltegravirs påvirkning af darunavirs plasmakoncentration ikke at være klinisk relevant. PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og raltegravir uden dosisjusteringer.
<b>Nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NRTI'er)</b>		
Didanosin 400 mg x 1	didanosin AUC ↓ 9 % didanosin C <sub>min</sub> ND didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og didanosin uden dosisjusteringer. Didanosin skal administreres på tom mave, således at det bliver administreret 1 time før eller 2 timer efter PREZISTA/ritonavir, taget sammen med føde.
Tenofovir-disoproxil 245 mg x 1	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 % tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 % # darunavir AUC ↑ 21 % # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 % # darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 % (↑ tenofovir fra effekten på MDR-1 transport i de renale tubuli)	Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, når PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir gives i kombination med tenofovir-disoproxil, især hos patienter med underliggende systemisk eller renal sygdom eller hos patienter, der tager nefrotoksiske midler.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Den anbefalede dosis emtricitabin/tenofovir-alafenamid er 200/10 mg x 1, når det anvendes med PREZISTA med lavdosis ritonavir.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøgt. På baggrund af de forskellige eliminationsveje for de andre NRTI, zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, der primært udskilles via nyrerne, og abacavir, som ikke metaboliseres via CYP450, forventes der ikke nogle lægemiddelinteraktioner for disse lægemidler og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir.	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og disse NRTI'er uden dosisjusteringer.

<b>Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'er)</b>		
Efavirenz 600 mg x 1	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 % efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ efavirenz fra CYP3A-hæmning) (↓ darunavir fra CYP3A-induktion)	Klinisk monitorering for centralnervesystemstoksicitet i forbindelse med øget eksponering for efavirenz kan være indiceret, når PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir gives i kombination med efavirenz.  Efavirenz i kombination med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg x 1 kan medføre suboptimal darunavir C <sub>min</sub> . Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med PREZISTA/ritonavir, bør der anvendes et regime med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg x 2 (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg x 2	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49 % etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og etravirin 200 mg x 2 uden dosisjusteringer.
Nevirapin 200 mg x 2	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18 % #darunavir: koncentrationerne var i overensstemmelse med historiske data. (↑ nevirapin fra CYP3A-hæmning)	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og nevirapin uden dosisjusteringer.
Rilpivirin 150 mg x 1	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og rilpivirin uden dosisjusteringer.
<b>HIV-proteasehæmmere (PI) –uden yderligere co-administration af lavdosis ritonavir †</b>		
Atazanavir 300 mg x 1	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52 % atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  Atazanavir: sammenligning af atazanavir/ritonavir 300/100 mg x 1 vs atazanavir 300 mg x 1 i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 i kombination med atazanavir 300 mg x 1.	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og atazanavir uden dosisjusteringer.

Indinavir 800 mg x 2	<p>indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125 % indinavir C<sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44 % #darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: sammenligning af indinavir/ritonavir 800/100 mg x 2 vs indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg x 2.</p>	Ved kombination af indinavir og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir kan dosisjustering af indinavir fra 800 mg x 2 til 600 mg x 2 være nødvendig pga. intolerans.
Saquinavir 1 000 mg x 2	<p>#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42 % #darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17 % #saquinavir AUC ↓ 6 % #saquinavir C<sub>min</sub> ↓ 18 % #saquinavir C<sub>max</sub> ↓ 6 %</p> <p>Saquinavir: sammenligning af saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg x 2 vs saquinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med saquinavir 1 000 mg x 2.</p>	Det anbefales ikke at kombinere saquinavir med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir.
<b>HIV-proteasehæmmere (PI) - med co-administration af lavdosis ritonavir<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x 2	<p>lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 23 % lopinavir C<sub>max</sub> ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 %<sup>‡</sup> darunavir C<sub>min</sub> ↓ 51 %<sup>‡</sup> darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21 %<sup>‡</sup> lopinavir AUC ↔ lopinavir C<sub>min</sub> ↑ 13 % lopinavir C<sub>max</sub> ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C<sub>min</sub> ↓ 55 % darunavir C<sub>max</sub> ↓ 21 %</p> <p><sup>‡</sup> baseret på ikke-dosisnormaliserede værdier</p>	På grund af et fald i eksponering (AUC) af darunavir med 40 % er de rette doser af kombinationen ikke blevet fastlagt. Derfor er samtidig brug af kombinationsproduktet lopinavir/ritonavir og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>CCR5-HÆMMER</b>		
Maraviroc 150 mg x 2	<p>maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C<sub>min</sub> ND maraviroc C<sub>max</sub> ↑ 129 % darunavir, ritonavir-koncentrationer er i overensstemmelse med de historiske data.</p>	Maraviroc-dosis skal være 150 mg x 2, når det administreres sammen med PREZISTA og lavdosis ritonavir.
<b>Alfa1-RECEPTOR-ANTAGONISTER</b>		
Alfuzosin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes PREZISTA at øge plasmakoncentrationen af alfuzosin (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af PREZISTA og lavdosis ritonavir og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

<b>ANÆSTETIKA</b>		
Alfentanil	Ikke undersøgt. Alfentanil metaboliseres via CYP3A og kan dermed hæmmes af PREZISTA co-administreret med lavdosis ritonavir.	Samtidig brug med PREZISTA og lavdosis ritonavir kan nødvendiggøre nedsættelse af alfentanildosis og kræver monitorering for risici i forbindelse med forlænget eller forsinket respirationsdepression.
<b>MIDLER MOD ANGINA PECTORIS/ANTIARYTMIKA</b>		
Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisk) Mexiletin Propafenon	Ikke undersøgt. PREZISTA forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed, og om muligt anbefales monitorering af terapeutisk koncentration for disse antiarytmika ved co-administration med PREZISTA med lavdosis ritonavir.  PREZISTA co-administreret med lavdosis ritonavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Amiodaron Bepriidil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		
Digoxin 0,4 mg enkelt dosis	digoxin AUC ↑ 61 % digoxin C <sub>min</sub> ND digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29 % (↑ digoxin fra en sandsynlig hæmning af P-gp (P-glykoprotein))	Da digoxin har et snævert terapeutisk indeks, anbefales det at starte med at udskrive den lavest mulige dosis digoxin, hvis der skal gives digoxin til patienter i behandling med darunavir/ritonavir. Dosis af digoxin skal titreres forsigtigt for at opnå den ønskede kliniske effekt samtidig med, at patientens generelle kliniske tilstand vurderes.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin 500 mg x 2	clarithromycin AUC ↑ 57 % clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 174 % clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % 14-OH-clarithromycin-koncentrationerne var ikke målbare ved kombination med PREZISTA/ritonavir. (↑ clarithromycin fra CYP3A-hæmning og mulig P-gp-hæmning (P-glykoprotein))	Der skal udvises forsigtighed, når clarithromycin kombineres med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir.  For patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for clarithromycin for oplysninger om anbefalet dosis.
<b>ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER</b>		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ikke undersøgt. Co-administration af PREZISTA med disse antikoagulantia kan øge koncentrationerne af antikoagulantset, hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Brug af boostet PREZISTA sammen med disse antikoagulantia frarådes.

Dabigatran Ticagrelor	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet PREZISTA kan medføre en markant stigning i eksponeringen for dabigatran eller ticagrelor.	Samtidig administration af boostet PREZISTA og dabigatran eller ticagrelor er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Clopidogrel	Ikke undersøgt. Co-administration af clopidogrel med boostet PREZISTA forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af clopidogrels aktive metabolit, hvilket kan reducere clopidogrels trombocythæmmende aktivitet.	Co-administration af clopidogrel med boostet PREZISTA frarådes.  Det anbefales at bruge andre trombocythæmmende midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller -induktion (f.eks. prasugrel).
Warfarin	Ikke undersøgt. Warfarinkoncentrationer kan blive påvirket ved samtidig administration af darunavir med lavdosis ritonavir.	Det anbefales at monitorere INR (International normaliseret ratio), når warfarin kombineres med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Phenobarbital og Phenytoin forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og dets farmakoforstærker. (induktion af CYP450-enzymet)	PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir bør ikke anvendes i kombination med disse lægemidler.
Carbamazepin 200 mg x 2	carbamazepin AUC ↑ 45 % carbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54 % carbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Der er ikke anbefalet dosisjustering af PREZISTA/ritonavir. Hvis der er behov for at kombinere PREZISTA/ritonavir med carbamazepin, skal patienterne monitoreres for potentielle carbamazepinrelaterede bivirkninger. Carbamazepin koncentrationer skal monitoreres og der dosistitreres til et passende respons. På baggrund af observationer kan der være behov for, at carbamazepindoseringen skal reduceres med 25-50 % ved samtidig behandling med PREZISTA/ritonavir.
Clonazepam	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet PREZISTA med clonazepam kan øge koncentrationen af clonazepam. (hæmning af CYP3A)	Klinisk monitorering anbefales, når boostet PREZISTA administreres sammen med clonazepam.

<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<p>Paroxetin 20 mg en gang dagligt</p> <p>Sertralin 50 mg en gang dagligt</p> <p>Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon</p>	<p>paroxetin AUC ↓ 39 % paroxetin C<sub>min</sub> ↓ 37 % paroxetin C<sub>max</sub> ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C<sub>min</sub> ↓ 49 % sertralin C<sub>max</sub> ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6 % #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Samtidig brug af PREZISTA co-administreret med lavdosis ritonavir og disse antidepressiva kan øge koncentrationerne af antidepressivummet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)</p>	<p>Hvis antidepressiva co-administreres med PREZISTA med lavdosis ritonavir, anbefales dosistitrering af det antidepressive lægemiddel ud fra en klinisk vurdering af antidepressivt respons. Ydermere skal patienter, der får en stabil dosis af disse antidepressiva, og som starter behandling med PREZISTA med lavdosis ritonavir, monitoreres for antidepressivt respons.</p> <p>Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af PREZISTA med lavdosis ritonavir og disse antidepressiva, og det kan være nødvendigt at justere dosis af antidepressivummet.</p>
<b>ANTIEMETIKA</b>		
Domperidon	Ikke undersøgt.	Co-administration af domperidon og boostet PREZISTA er kontraindiceret.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Voriconazol	Ikke undersøgt. Ritonavir kan nedsætte plasmakoncentrationen af voriconazol. (induktion af CYP450-enzymet)	Voriconazol bør ikke kombineres med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir, medmindre en risk/benefit-vurdering retfærdiggør brug af voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Ikke undersøgt. PREZISTA kan øge plasmakoncentrationen af antimykotika, og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eller fluconazol kan øge koncentrationerne af darunavir. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed, og klinisk monitorering tilrådes. Ved behov for co-administration bør den daglige dosis af itraconazol ikke overskride 200 mg.
Clotrimazol	Ikke undersøgt. Samtidig systemisk brug af clotrimazol og darunavir med samtidigt administreret lavdosis ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af darunavir og/eller clotrimazol. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (baseret på en populationsfarmakokinetisk model)	
<b>MIDLER MOD ARTHRITIS URICA</b>		
Colchicin	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af colchicin og darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir kan øge eksponeringen for colchicin. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Dosisreduktion eller seponering af colchicin anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir er nødvendig. Colchicin sammen med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

<b>MALARIAMIDLER</b>		
Artemether/ lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer	artemether AUC ↓ 16 % artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126 % lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinationen af PREZISTA og artemether/lumefantrin kan anvendes uden dosisjusteringer. Der skal dog udvises forsigtighed på grund af den øgede eksponering for lumefantrin.
<b>ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøgt. Rifapentin og rifampicin er stærke CYP3A-induktorer, som er vist at forårsage et væsentligt fald i koncentrationen af andre proteasehæmmere. Dette kan resultere i virologisk svigt og resistensudvikling (CYP450-enzyminduktion). Ved forsøg på at løse problemet med den nedsatte eksponering, ved at øge dosis af andre proteasehæmmere med lavdosis ritonavir, blev der set en høj frekvens af leverreaktioner med rifampicin.	Kombinationen af rifapentin og PREZISTA med samtidig lavdosis ritonavir frarådes.  Kombinationen af rifampicin og PREZISTA med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg hver anden dag	rifabutin AUC <sup>**</sup> ↑ 55 % rifabutin C <sub>min</sub> <sup>**</sup> ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> <sup>**</sup> ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68 % darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39 % <sup>**</sup> totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25- <i>O</i> -desacetylmetabolit)  Interaktionsstudiet viste en sammenlignelig daglig systemisk eksponering af rifabutin imellem behandling med 300 mg x 1 og 150 mg hver anden dag i kombination med PREZISTA/ritonavir (600/100 mg x 2). Studiet viste samtidig en ca. 10 gange forøgelse af den daglige eksponering af den aktive metabolit 25- <i>O</i> -desacetylrifabutin. Desuden blev AUC for totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25- <i>O</i> -desacetyl metabolit) forøget 1,6 gange, mens C <sub>max</sub> forblev sammenlignelig. Der mangler data på sammenligning med en referencedosis på 150 mg x 1.  (Rifabutin er en induktor af og substrat for CYP3A.) Der er observeret øget systemisk eksponering af darunavir ved samtidig brug af rifabutin (150 mg hver anden dag) og PREZISTA administreret sammen med 100 mg ritonavir.	For patienter, der får kombinationsbehandling med PREZISTA co-administreret med ritonavir, er det nødvendigt at reducere dosis af rifabutin med 75 % af den sædvanlige dosis på 300 mg/dag (f.eks. rifabutin 150 mg hver anden dag) samt en skærpelse i overvågningen af rifabutinrelaterede bivirkninger. I tilfælde af sikkerhedsmæssige risici skal det overvejes at forlænge doseringsintervallet yderligere og/eller monitorere rifabutin-niveauerne. Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter. På baggrund af sikkerhedsprofilen for PREZISTA/ritonavir giver denne øgede eksponering af darunavir ved samtidig administration af rifabutin ikke anledning til en justering af dosis for PREZISTA/ritonavir. På baggrund af en farmakokinetisk model er det også relevant at reducere dosis med 75 % hos patienter, der får rifabutin i andre doser end 300 mg/dag.

<b>ANTINEOPLASTIKA</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin  Everolimus Irinotecan	Ikke undersøgt. PREZISTA forventes at øge plasmakonzentrationen af disse antineoplastika. (CYP3A-hæmning)	Konzentrationerne af disse lægemidler kan øges ved co-administration med PREZISTA med lavdosis ritonavir, hvilket kan øge risikoen for de bivirkninger, der normalt ses med disse midler. Der skal udvises forsigtighed ved kombination af et af disse antineoplastiske midler og PREZISTA med lavdosis ritonavir.  Samtidig brug af everolimus eller irinotecan og PREZISTA co-administreret med lavdosis ritonavir frarådes.
<b>ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Quetiapin	Ikke undersøgt. PREZISTA forventes at øge plasmakonzentrationen af dette antipsykotikum. (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af PREZISTA med lavdosis ritonavir og quetiapin er kontraindiceret, da quetiapin-relateret toksicitet derved kan øges. En øget koncentration af quetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin  Lurasidon Pimozid Sertindol	Ikke undersøgt. PREZISTA forventes at øge plasmakonzentrationen af disse antipsykotika. (CYP3A- og/eller CYP2D6- og/eller P-gp-hæmning)	Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af disse lægemidler ved co-administration med PREZISTA co-administreret med lavdosis ritonavir.  Samtidig administration af PREZISTA med lavdosis ritonavir og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>BETABLOKERE</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøgt. PREZISTA forventes at øge plasmakonzentrationen af disse betablokkere. (CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af PREZISTA med betablokkere. En lavere dosis af betablokkeren bør overvejes.
<b>CALCIUMANTAGONISTER</b>		
Amlodipine Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøgt. PREZISTA, co-administreret med lavdosis ritonavir kan forventes at øge plasmakonzentrationen af calcium-antagonisterne. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering af terapeutiske og uønskede virkninger anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med PREZISTA og lavdosis ritonavir.



<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	<p>Fluticason: I et klinisk studie hvor ritonavir 100 mg kapsler to gange dagligt blev administreret samtidig med 50 µg intranasalt fluticasonpropionat (4 gange dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner, steg plasmaniveauerne af fluticasonpropionat signifikant, hvorimod de naturlige kortisolniveauer faldt med ca. 86 % (90 % konfidensinterval 82-89 %). Der kan forventes en større effekt, når fluticason inhaleres. Der er blevet rapporteret systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression, hos patienter, der får ritonavir samt inhaleret eller intranasalt administreret fluticason. Virkningerne af høj systemisk eksponering for fluticason på plasmaniveauerne af ritonavir kendes endnu ikke.</p> <p>Andre kortikosteroider: Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af disse lægemidler kan øges ved administration sammen med PREZISTA med lavdosis ritonavir, hvilket medfører nedsat serumcortisol.</p>	<p>Samtidig brug af PREZISTA og lavdosis ritonavir og kortikosteroider (alle administrationsveje), der metaboliseres via CYP3A kan øge risikoen for systemiske kortikosteroid-bivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyresuppression.</p> <p>Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.</p> <p>Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. beclomethason, bør overvejes, navnlig ved langvarig behandling.</p>
Dexamethason (systemisk)	Ikke undersøgt. Dexamethason kan nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexamethason skal bruges med forsigtighed ved kombination med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir.
<b>ENDOTELINRECEPTOR-ANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af bosentan og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af bosentan. Bosentan forventes at reducere plasmakoncentrationen af darunavir og/eller dets farmakoforstærker. (CYP3A-induktion)	Ved samtidig administration af PREZISTA og lavdosis ritonavir skal patienten monitoreres for tolerabilitet af bosentan.
<b>DIREKTE VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER MOD HEPATITIS C-VIRUS (HCV)</b>		
<b>NS3-4A-proteasehæmmere</b>		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA med lavdosis ritonavir kan øge eksponeringen for grazoprevir (CYP3A- og OATP1B-hæmning)	Samtidig brug af PREZISTA med lavdosis ritonavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet PREZISTA øge eksponeringen for glecaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hæmning)	Det frarådes at co-administrere boostet PREZISTA og glecaprevir/pibrentasvir.

<b>NATURLÆGEMIDLER</b>		
Perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ikke undersøgt. Perikon forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og ritonavir. (CYP450-induktion)	PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir må ikke anvendes samtidig med produkter, der indeholder perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede tager perikon, bør behandlingen med perikon seponeres, og om muligt måles det virale niveau. Eksposering over for darunavir (og ritonavir) kan øges, når perikon seponeres. Denne inducerende effekt kan vare mindst 2 uger efter seponering af perikon.
<b>HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af lovastatin og simvastatin forventes at stige markant, når de gives sammen med PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir (CYP3A-hæmning)	Øgede plasmakoncentrationer af lovastatin eller simvastatin kan forårsage myopati, herunder rabdomyolyse. Samtidig brug af lovastatin eller simvastatin og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Atorvastatin 10 mg x 1	atorvastatin AUC ↑ 3-4 gange atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 gange atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 gange #darunavir/ritonavir	Hvis der er behov for administration af atorvastatin og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir, anbefales det at starte med en atorvastatindosis på 10 mg x 1. Derefter kan dosis af atorvastatin øges gradvist på grundlag af det kliniske respons.
Pravastatin 40 mg som enkeldosis	pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> en op til femdobling blev set hos en begrænset undergruppe af forsøgspersoner	Hvis der er behov for administration af pravastatin og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir, anbefales det at starte med den lavest mulige dosis af pravastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerheden.
Rosuvastatin 10 mg x 1	rosuvastatin AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> baseret på offentliggjorte data med darunavir/ritonavir	Hvis der er behov for administration af rosuvastatin og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir, anbefales det at starte med den lavest mulige dosis af rosuvastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerheden.
<b>ANDRE LIPIDMODIFICERENDE MIDLER</b>		
Lomitapid	Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administreret boostet PREZISTA at øge eksponeringen for lomitapid. (CYP3A-hæmning)	Co-administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg x 2	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og H <sub>2</sub> -receptorantagonister uden dosisjusteringer.

<b>IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Ikke undersøgt. Eksponeringen for disse immunsuppressiva vil øges ved samtidig administration af PREZISTA og lavdosis ritonavir. (CYP3A-hæmning)	Der skal i forbindelse med co-administration foretages terapeutisk lægemiddelmonitorering af det immunsupprimerende middel.  Samtidig brug af everolimus og PREZISTA co-administreret med lavdosis ritonavir frarådes.
<b>INHALEREDE <math>\beta_2</math>-AGONISTER</b>		
Salmeterol	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af salmeterol og darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af salmeterol.	Samtidig anvendelse af salmeterol og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir anbefales ikke. Kombinationen kan medføre en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger af salmeterol inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA / BEHANDLING AF OPIOIDAFHÆNGIGHED</b>		
Methadon individuel dosering fra 55 mg-150 mg x 1	R(-) methadon AUC ↓ 16 % R(-) methadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) methadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %	Det er ikke nødvendigt at justere methadondosis, når der påbegyndes behandling med PREZISTA/ritonavir. Dog kan det være nødvendigt at øge methadondosis ved samtidig administration over en længere periode, på grund af ritonavirs induktion af metabolisme. Derfor anbefales klinisk monitorering, da justering af vedligeholdelsesbehandling kan være nødvendig hos nogle patienter.
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg-16/4 mg x 1	buprenorphin AUC ↓ 11 % buprenorphin C <sub>min</sub> ↔ buprenorphin C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorphin AUC ↑ 46 % norbuprenorphin C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorphin C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> ND naloxon C <sub>max</sub> ↔	Den kliniske relevans af stigningen i norbuprenorphins farmakokinetiske parametre er ikke fastlagt. Dosisjustering af buprenorphin er måske ikke nødvendig ved administration sammen med PREZISTA/ritonavir, men en omhyggelig klinisk monitorering for tegn på opioidtoksicitet anbefales.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet PREZISTA øge plasmakoncentrationen af disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	Klinisk monitoring anbefales ved administration af boostet PREZISTA sammen med disse analgetika.

<b>ØSTROGENBASERET PRÆVENTION</b>		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg x 1)	Ikke undersøgt med darunavir/ritonavir.	Når PREZISTA gives sammen med et præparat, der indeholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grund af risikoen for hyperkaliæmi.
Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg x 1	ethinylestradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup> norethindron AUC ↓ 14 % <sup>β</sup> norethindron C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup> norethindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> med darunavir/ritonavir	Det anbefales at bruge andre eller supplerende svangerskabsforebyggende metoder, når østrogenbaserede kontraktiva gives sammen med PREZISTA og lavdosis ritonavir.  Patienter, der får hormonerstatningsbehandling med østrogen, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel.
<b>OPIOID ANTAGONISTER</b>		
Naloxegol	Ikke undersøgt.	Co-administration af boostet PREZISTA og naloxegol er kontraindiceret.
<b>PHOSPHODIESTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE</b>		
Til behandling af erektil dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I et interaktionsstudie <sup>#</sup> blev der observeret samme systemiske eksponering for sildenafil ved en enkeltdosis sildenafil på 100 mg alene og en enkeltdosis sildenafil på 25 mg administreret sammen med PREZISTA og lavdosis ritonavir.	Kombination af avanafil og PREZISTA med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af andre PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir. Hvis samtidig brug af sildenafil, vardenafil eller tadalafil og PREZISTA administreret sammen med lavdosis ritonavir er indiceret, anbefales det at give en enkeltdosis sildenafil på højst 25 mg i løbet af 48 timer, en enkeltdosis vardenafil på højst 2,5 mg i løbet af 72 timer eller en enkeltdosis tadalafil på højst 10 mg i løbet af 72 timer.
Til behandling af pulmonal arteriel hypertension Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af sildenafil eller tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension og darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af sildenafil og tadalafil. (CYP3A-hæmning)	En sikker og effektiv dosis af sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension administreret sammen med PREZISTA og lavdosis ritonavir er ikke fastlagt. Der er øget risiko for sildenafil-relaterede bivirkninger (inklusive synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope). Co-administration af PREZISTA, lavdosis ritonavir og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Co-administration af tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension, PREZISTA og lavdosis ritonavir anbefales ikke.

<b>PROTONPUMPEHÆMMERE</b>		
Omeprazol 20 mg x 1	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og protonpumpehæmmere uden dosisjusteringer.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Ikke undersøgt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A. Co-administration med PREZISTA/ritonavir kan give anledning til en kraftig forøgelse af koncentrationen af disse lægemidler.  Co-administration af parenteral midazolam med PREZISTA co-administreret med lavdosis ritonavir kan give en kraftig forøgelse af koncentrationen af dette benzodiazepin. Data for samtidig brug af parenteral midazolam med andre proteasehæmmere peger på en mulig 3-4 gange forøgelse af midazolams plasmaniveau.	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af PREZISTA med disse sedativa/hypnotika, og en lavere dosis af sedativa/hypnotika bør overvejes.  Hvis parenteral midazolam co-administreres med PREZISTA med lavdosis ritonavir, skal det foregå på en intensivafdeling (ITA) eller i lignende rammer, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk håndtering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Det bør overvejes at justere midazolamdosis, især hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam.  PREZISTA med lavdosis ritonavir med triazolam eller oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Midazolam (oral) Triazolam		
<b>BEHANDLING AF PRÆMATUR EJAKULATION</b>		
Dapoxetin	Ikke undersøgt.	Co-administration af boostet PREZISTA og dapoxetin er kontraindiceret.
<b>UROLOGISKE LÆGEMIDLER</b>		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøgt.	Brug med forsigtighed. Monitorer for bivirkninger af fesoteridin eller solifenacin. Dosisreduktion af fesoteridin eller solifenacin kan være nødvendig.

# Der er gennemført studier med doser af darunavir, der var lavere end den anbefalede dosis, eller med et andet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering).

† PREZISTAs sikkerhed og virkning sammen med 100 mg ritonavir og andre HIV-PI (f.eks. (fos)amprenavir og tipranavir) er ikke klarlagt hos hiv-patienter. Ifølge gældende retningslinjer for behandlingen kan samtidig behandling med flere proteasehæmmere generelt ikke anbefales.

‡ Der blev udført et studie med tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg x 1.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Som hovedregel skal såvel dyredata som kliniske erfaringer hos gravide kvinder tages i betragtning, når det besluttes at anvende antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed til at reducere risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier af graviditetsudfald efter behandling af gravide kvinder med darunavir. Dyrestudier har ikke vist nogen direkte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryo-/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

PREZISTA, co-administreret med lavdosis ritonavir, bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko.

### Amning

Det vides ikke, om darunavir udskilles i human mælk. Studier med rotter har vist, at darunavir udskilles i mælk og medførte toksicitet ved høje niveauer (1 000 mg/kg/dag). Både på grund af risiko for overførsel af hiv og risiko for bivirkninger hos de ammede spædbørn, skal mødre instrueres i, at de under ingen omstændigheder må amme, hvis de behandles med PREZISTA.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af darunavir på fertilitet hos mennesker. Der sås ingen virkning på parring eller fertilitet hos rotter i forbindelse med behandling med darunavir (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

PREZISTA i kombination med ritonavir påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandlingen med regimer, der indeholder PREZISTA, co-administreret med lavdosis ritonavir. Dette skal der tages højde for ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

I løbet af det kliniske udviklingsprogram (N=2 613 behandlingserfarne forsøgspersoner, som indledte behandling med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt), fik 51,3 % af deltagerne mindst en bivirkning. Den samlede gennemsnitlige behandlingsvarighed for deltagerne var 95,3 uger. De hyppigste bivirkninger indberettet under kliniske studier og som spontane indberetninger er diarré, kvalme, udslæt, hovedpine og opkastning. De hyppigste alvorlige bivirkninger er akut nyresvigt, myokardieinfarkt, immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), trombocytopeni, osteonekrose, diarré, hepatitis og pyreksi.

I 96-ugers-analysen svarede sikkerhedsprofilen for PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos behandlingsnaive patienter til profilen for PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos behandlingserfarne patienter med undtagelse af kvalme, der sås hyppigere hos behandlingsnaive patienter. Det drejede sig især om lettere kvalme. Ingen nye sikkerhedsfund blev identificeret i 192-ugers-analysen af behandlingsnaive forsøgspersoner, hvor den gennemsnitlige behandlingstid med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt var 162,5 uger.

### Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori. Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed. Hyppighedskategorierne defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Bivirkninger, som er observeret med darunavir/ritonavir i kliniske studier og efter markedsføring*

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkninger
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	
ikke almindelig	herpes simplex
<i>Blod og lymfesystem</i>	
ikke almindelig	thrombocytopeni, neutropeni, anæmi, leukopeni
sjælden	forøget eosinofiltal
<i>Immunsystemet</i>	
ikke almindelig	immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), (lægemiddel)overfølsomhed

<i>Det endokrine system</i>	
ikke almindelig	hypothyroidisme, forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
almindelig	diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi
ikke almindelig	arthritis urica, anoreksi, nedsat appetit, vægttab, vægtstigning, hyperglykæmi, insulinresistens, nedsat HDL, øget appetit, polydipsi, øget lactatdehydrogenase i blodet
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
almindelig	søvnløshed
ikke almindelig	depression, desorientering, angst, søvnforstyrrelser, unormale drømme, mareridt, nedsat libido
sjælden	konfusion, humørændring, rastløshed
<i>Nervesystemet</i>	
almindelig	hovedpine, perifer neuropati, svimmelhed
ikke almindelig	letargi, paræstesi, hypæstesi, dysgeusi, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, somnolens
sjælden	synkope, krampe, ageusi, forstyrrelser i søvnfaserytmen
<i>Øjne</i>	
ikke almindelig	konjunktival hyperæmi, tørre øjne
sjælden	synsforstyrrelser
<i>Øre og labyrint</i>	
ikke almindelig	Vertigo
<i>Hjerte</i>	
ikke almindelig	myokardieinfarkt, angina pectoris, elektrokardiogram, der viser QT-forlængelse, takykardi
sjælden	akut myokardieinfarkt, sinus bradykardi, hjertebanken
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
ikke almindelig	hypertension, rødmen
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
ikke almindelig	dyspnø, hoste, næseblødning, halsirritation
sjælden	Næseflåd
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
meget almindelig	diarré
almindelig	opkastning, kvalme, abdominale smerter, forhøjet blodamylase, dyspepsi, abdominal distention, flatulens

ikke almindelig	pankreatitis, gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, aftøs stomatitis, opkastningsfornemmelser, mundtørhed, mavebesvær, forstoppelse, forhøjet lipase, ræben, oral dysæstesi,
sjælden	stomatitis, hæmatemese, keilit, tørre læber, belægninger på tungen
<i>Lever og galdeveje</i>	
almindelig	forhøjet alanin-aminotransferase
ikke almindelig	hepatitis, cytolytisk hepatitis, hepatisk steatose, hepatomegali, forhøjet aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase
<i>Hud og subkutane væv</i>	
almindelig	udslæt (herunder makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst og kløende udslæt), kløe
ikke almindelig	angioødem, generaliseret udslæt, allergisk dermatitis, nældefeber, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesved, alopeci, akne, tør hud, neglepigmentering
sjælden	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitis, seborisk dermatitis, hudlæsioner, xeroderma,
ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse, akut generaliseret eksantematøs pustulose
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
ikke almindelig	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvaghed, artralgi, smerter i ekstremiteter, osteoporose, forhøjet kreatinkinase i blodet
sjælden	stivhed i skeletmuskulaturen, arthritis, ledstivhed
<i>Nyrer og urinveje</i>	
ikke almindelig	akut nyresvigt, nyresvigt, nephrolitiasis, forhøjet kreatinin i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nocturi, pollakisuri
sjælden	nedsat kreatininclearance i nyrerne
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	
ikke almindelig	erektile dysfunktion, gynækomasti
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
almindelig	asteni, træthed
ikke almindelig	pyrexia, brystsmerter, perifert ødem, utilpashed, varmfølelse, irritabilitet, smerte
sjælden	kulderystelse, unormal følelse, tørhed



## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Udslæt*

I kliniske studier var udslættet for det meste mildt til moderat og debuterede ofte i løbet af de første fire ugers behandling, hvorefter det fortog sig under den fortsatte behandling. I tilfælde af alvorlige hudreaktioner, se advarslen i pkt. 4.4.

I det kliniske udviklingsprogram med raltegravir hos behandlingserfarne patienter forekom udslæt uanset årsagssammenhæng hyppigere, når regimet indeholdt PREZISTA/ritonavir + raltegravir, end når det indeholdt PREZISTA/ritonavir uden raltegravir eller raltegravir uden PREZISTA/ritonavir. Udslæt, der af investigator ansås for at være lægemiddelrelateret, forekom med samme hyppighed. Hyppigheden af udslæt (uanset årsagssammenhæng) justeret for eksponering var henholdsvis 10,9, 4,2 og 3,8 pr. 100 patientår, og for lægemiddelrelateret udslæt var hyppigheden henholdsvis 2,4, 1,1 og 2,3 pr. 100 patientår. De udslæt, der sås i kliniske studier, var lette til moderate og medførte ikke seponering (se pkt. 4.4).

### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### *Muskuloskeletale anomalier*

Der har været rapporter om forhøjet CK (kreatinkinase), myalgi, myositis og, i sjældne tilfælde, rhabdomyolyse i forbindelse med brug af proteasehæmmere, især i kombination med NRTI'er.

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt erkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langtidseksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

### *Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS)*

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller resterende opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; den rapporterede tid til udbrud er mere variabel, og disse hændelser kan forekomme mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

### *Blødninger hos hæmofilipatienter*

Der har været rapporter om øget spontan blødningstendens hos patienter med hæmofili, der fik antiretrovirale proteasehæmmere (se pkt. 4.4).

## Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen for pædiatriske patienter er baseret på analysen af sikkerhedsdata efter 48 uger fra tre fase II-studier. Følgende patientpopulationer blev evalueret (se pkt. 5.1):

- 80 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med en legemsvægt på mindst 20 kg som blev behandlet med PREZISTA tabletter sammen med lavdosis ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.
- 21 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på 10 kg til < 20 kg (16 deltagere fra 15 kg til < 20 kg) som fik PREZISTA oral suspension med lavdosis ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.
- 12 ART-naive hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år med en legemsvægt på mindst 40 kg, som fik PREZISTA tabletter sammen med lavdosis ritonavir en gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen hos disse pædiatriske patienter var generelt sammenlignelig med den, der er observeret hos den voksne population.

### Andre særlige populationer

#### *Patienter co-inficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus*

Blandt 1 968 behandlingserfarne patienter, der fik PREZISTA, co-administreret med ritonavir 600/100 mg to gange dagligt, havde 236 patienter også hepatitis B eller C. Disse patienter havde en større risiko for forhøjelse af hepatisk aminotransferase ved baseline og efter behandlingsstart end patienter uden kronisk viral hepatitis (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Der er kun begrænset erfaring med akut overdosering af PREZISTA, co-administreret med lavdosis ritonavir, hos mennesker. Enkeltdoser op til 3 200 mg darunavir som oral opløsning alene og op til 1 600 mg som tabletformulering af darunavir i kombination med ritonavir er blevet givet til raske, frivillige forsøgspersoner uden nogen utilsigtede, symptomatiske virkninger.

Der findes ingen specifik antidot mod PREZISTA. Behandling ved overdosering af PREZISTA består i generelle supportive foranstaltninger, herunder monitorering af vitaltegn og observation af patientens kliniske tilstand. Da darunavir i høj grad er proteinbundet, vil dialyse højst sandsynligt ikke være effektivt til fjernelse af større mængder af det aktive stof.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale stoffer til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE10.

#### Virkningsmekanisme

Darunavir er en hæmmer af dimer-dannelsen og den katalytiske aktivitet af hiv-1 proteasen ( $K_D$  på  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Det er en selektiv hæmmer af spaltningen af hiv-kodede Gag-Pol polyproteiner i virusinficerede celler, hvorved dannelsen af modne, infektiøse viruspartikler forhindres.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir udviser aktivitet mod laboriestammer og kliniske isolater af hiv-1 og laboriestammer af hiv-2 i akut inficerede T-cellelinjer, mononukleare celler fra perifert humant blod og humane monocytter/makrofager med mediane  $EC_{50}$  værdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir udviser antiviral aktivitet *in vitro* mod en bred række af hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primære isolater med  $EC_{50}$ -værdier fra  $< 0,1$  til 4,3 nM.

Disse  $EC_{50}$ -værdier ligger et godt stykke under 50 % af koncentrationsområdet for cellulær toksicitet på 87  $\mu M$  til  $> 100 \mu M$ .

#### Resistens

*In vitro*-selektion af darunavirresistent virus fra vildtype hiv-1 tog lang tid ( $> 3$  år). De selekterede vira kunne ikke vokse ved tilstedeværelse af darunavir-koncentrationer over 400 nM. Vira, der blev selekteret under disse betingelser, og som viste reduceret følsomhed over for darunavir (område: 23-50-fold), indeholdt 2 til 4 aminosyresubstitutioner i proteasegenet. Den reducerede følsomhed for

darunavir, som vira fremkommet under studiet udviste, kunne ikke forklares med forekomsten af disse proteasemutationer.

De kliniske studiedata fra ART-erfarne patienter (*TITAN*-studiet og den samlede analyse af studierne *POWER 1, 2 og 3* samt *DUET 1 og 2*) viste, at det virologiske respons på *PREZISTA*, når det gives sammen med lavdosis ritonavir, blev nedsat ved tilstedeværelse af 3 eller flere darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V og L89V) ved baseline eller ved udvikling af disse mutationer i løbet af behandlingen.

Stigende EC<sub>50</sub>-værdi over for darunavir (målt som FC - fold change) ved baseline var associeret med faldende virologisk respons. Der blev identificeret en nedre og øvre klinisk grænse (*cut-off*) på 10 og 40. Isolater med baseline FC ≤ 10 (mindre end 10-fold øgning i EC50) er følsomme; isolater med FC > 10 til 40 har nedsat følsomhed; isolater med FC > 40 er resistente (se ”Kliniske resultater”).

Virusisolater fra patienter i behandling med *PREZISTA*/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt, som fik virologisk svigt ved rebound, og som var følsomme for tipranavir ved baseline, forblev følsomme for tipranavir efter behandling i langt de fleste tilfælde.

Den laveste forekomst af udvikling af resistent hiv-virus ses hos ART-naive patienter, som behandles for første gang med darunavir i kombination med et andet antiretroviralt middel.

Tabellen nedenfor viser udvikling af hiv-1 protease-mutationer og tab af følsomhed for PI'er i forbindelse med virologiske svigt ved endepunktet i studierne *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN*.

	ARTEMIS Uge 192	ODIN Uge 48		TITAN Uge 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=298
Samlet antal virologiske svigt <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebounders	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Individer, der aldrig har været supprimerede	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Antal deltagere med virologisk svigt og parrede genotyper ved baseline og endepunkt, der udviklede mutationer <sup>b</sup> ved endepunktet, n/N				
Primære (major) PI-mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antal deltagere med virologisk svigt og parrede fænotyper ved baseline/endepunkt, der udviste tab af følsomhed over for PI'er ved endepunktet 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
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR non-VF censureret algoritme baseret på hiv-1-RNA < 50 kopier/ml med undtagelse af *TITAN* (hiv-1 RNA < 400 kopier/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA-liste

### Krydsresistens

Darunavir FC var mindre end 10 for 90 % af 3 309 kliniske isolater, der var resistente over for amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir og/eller tipranavir. Dette viser, at vira, der er resistente over for de fleste PI, forbliver følsomme for darunavir.

Der blev ikke observeret nogen krydsresistens med andre PI i de virologiske svigt fra *ARTEMIS*-studiet.

### Kliniske resultater

#### Voksne patienter

Vedrørende kliniske studieresultater hos ART-naive voksne patienter henvises til produktresuméet for PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter eller 100 mg/ml oral suspension.

#### Virkning af PREZISTA 600 mg to gange dagligt co-administreret med 100 mg ritonavir to gange dagligt hos ART-erfarne patienter

Dokumentationen for virkning af PREZISTA co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt), hos ART-erfarne patienter er baseret på 96-ugers-analysen af fase III-studiet *TITAN* hos ART-erfarne, lopinavir-naive patienter, på analysen efter 48 uger i fase III-studiet *ODIN* hos ART-erfarne patienter uden DRV-RAMs og på analysen af 96-ugers-data fra fase IIb-studierne *POWER 1* og *2* hos ART-erfarne patienter med høj grad af PI-resistens.

*TITAN* er et randomiseret, kontrolleret, åbent fase III-studie, der sammenligner PREZISTA co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt) med lopinavir/ritonavir (400/100 mg to gange dagligt) hos ART-erfarne, lopinavir-naive hiv-1-inficerede voksne patienter. Begge behandlingsarme brugte et optimeret baggrundsregime (OBR) bestående af mindst 2 antiretrovirale midler (NRTI'er med eller uden NNRTI).

Tabellen nedenfor viser effektdata af 48 ugers-analysen fra *TITAN*-studiet.

TITAN			
Resultat	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x 2 + OBR N=297	Behandlingsforskel (95% CI af forskel)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Gennemsnitlig CD4+- celletalsændring fra <i>baseline</i> (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

<sup>b</sup> Baseret på en normal approksimation af forskellen i % respons

<sup>c</sup> NC=F

Ved 48 uger blev non-inferioritet i virologisk respons over for PREZISTA/ritonavirbehandlingen, defineret som procentdelen af patienter med plasma hiv-1-RNA-niveau < 400 og < 50 kopier/ml, påvist (ved den forud definerede 12 % grænse for non-inferioritet) hos begge populationer ("Intent-To-Treat" og "On Protocol"). Disse resultater blev bekræftet ved analysen af data efter 96 ugers behandling i *TITAN*-studiet, idet 60,4 % af patienterne i PREZISTA/ritonavir-armen havde hiv-1-RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen ved uge 96 [forskel: 5,2 %; 95 % CI (-2,8; 13,1)]

*ODIN* er et randomiseret, åbent fase III-studie, der sammenligner PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos ART-erfarne hiv-1-inficerede patienter, hos hvem screening for genotype-resistens har vist, at der ikke fandtes darunavir-RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), og screening for hiv-1-RNA viste > 1 000 kopier/ml. Effektanalysen er baseret på 48 ugers behandling (se tabellen nedenfor). I begge arme anvendes et optimeret baggrundsregime (OBR) med ≥ 2 NRTI'er.

ODIN			
Resultat	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg x 1+ OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=296	Behandlingsforskel (95 % CI for forskel)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Med hiv-1-RNA (kopier/ml) ved baseline			
< 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 CD4+-celletal (x 10 <sup>6</sup> /l) ved baseline			
≥ 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-subtype			
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)
Andet <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Gennemsnitlig ændring fra baseline i CD4+- celletal (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

<sup>b</sup> Baseret på en normal approksimation af forskellen i % respons

<sup>c</sup> Subtype A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF og CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Forskelle i gennemsnit

<sup>e</sup> Tilregning af LOCF (sidste overførte observation)

Efter 48 uger blev der påvist non-inferioritet (ved den forud definerede 12 % grænse for non-inferioritet) af det virologiske respons, defineret som procentdelen af patienter med plasma-hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, på behandling med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt sammenlignet med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos både ITT- og OP-populationer.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+-celletal < 100 x 10<sup>6</sup> celler/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1-subtyper end subtype B.

**POWER 1** og **POWER 2** er randomiserede, kontrollerede studier, der sammenligner PREZISTA, når det gives sammen med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt) med en kontrolgruppe, der får et eller flere PI-regimer valgt af investigator, hos hiv-1-inficerede patienter, som tidligere har oplevet svigt i mere end et PI-regime. I begge studier anvendtes et OBR, der bestod af mindst 2 NRTI'er med eller uden enfuvirtid (ENF).

Tabellen nedenfor viser virkningsdataene fra 48-ugers- og 96-ugers-analyserne fra de samlede **POWER 1**- og **POWER 2**-studier.

Samlede data fra POWER 1 og POWER 2						
Resultat	Uge 48			Uge 96		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt n=131	Kontrol n=124	Behand- lingsforskel	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt n=131	Kontrol n=124	Behand- lingsforskel
Hiv-RNA < 50 koipier/ml <sup>a</sup>	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) <sup>c</sup>	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response).

<sup>b</sup> Tilregning af LOCF (sidste udførte observation).

<sup>c</sup> 95 % konfidensintervaller.

Dataanalyser gennem 96 ugers behandling i *POWER*-studierne påviste vedvarende antiretroviral effekt og immunologisk fordel.

Af de 59 patienter, der responderede med komplet virologisk suppression (< 50 kopier/ml) ved uge 48, var 47 patienter (80 % af de responderende i uge 48) fortsat responderende i uge 96.

#### Genotype / fænotype ved baseline og virologisk udfald

Baseline-genotype og darunavir FC (skift i følsomhed i forhold til reference) blev vist at være en forudsigende faktor for virologisk udfald.

*Patientandelen (%) med respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uge 24) over for PREZISTA co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt) efter genotype ved baseline<sup>a</sup> og darunavir FC ved baseline og efter brug af enfuvirtid (ENF): "As treated-analyse" af POWER- og DUET-studierne.*

Respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uge 24) %, n/N	Antal af baseline-mutationer <sup>a</sup>				Baseline-DARUNAVIR FC <sup>b</sup>			
	Alle inter- valler	0-2	3	≥ 4	Alle inter- valler	≤ 10	10-40	> 40
Alle patienter	45 % 455/1 014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1 014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Patienter, som ikke bruger, eller som er non-naive over for brug af ENF <sup>c</sup>	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Patienter, som er naive over for brug af ENF <sup>d</sup>	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

<sup>a</sup> Antal af mutationer fra listen over mutationer associeret med et formindsket respons over for PREZISTA/ritonavir ((V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)

<sup>b</sup> Ændring i følsomhed i forhold til reference

<sup>c</sup> "Patienter, som ikke bruger, eller som er non-naive over for brug af ENF", er patienter, som ikke brugte ENF, eller som brugte ENF, men ikke for første gang

<sup>d</sup> "Patienter, som er naive over for brug af ENF", er patienter, som brugte ENF for første gang

#### Pædiatriske patienter

Vedrørende kliniske studieresultater for ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år henvises til produktresuméet for PREZISTA 400 mg og 800 mg tabletter eller PREZIESTA 100 mg/ml oral suspension.

ART-erfarne pædiatriske patienter i alderen 6 til < 18 år med legemsvægt mindst 20 kg  
**DELPHI** er et åben label fase II studie, hvor farmakokinetikken, sikkerheden, tolerabiliteten og effekten af PREZISTA med lavdosis ritonavir blev undersøgt hos 80 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år og med en vægt på mindst 20 kg. Disse patienter fik PREZISTA/ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger i forhold til legemsvægt). Virologisk respons er defineret, som et fald i plasma hiv-1-RNA-niveau på mindst 1,0 log<sub>10</sub> i forhold til baseline.

De patienter i studiet, der var i risiko for at afbryde behandlingen på grund af intolerans over for ritonavir oral opløsning (f.eks. aversion for smagen), blev det tilladt at skifte til kapselformuleringen. Ud af de 44 patienter, der fik ritonavir oral opløsning, skiftede 27 til 100 mg kapselformuleringen og overskred derved den vægtbaserede ritonavirdosis uden observerede ændringer i sikkerhed.

DELPHI	
Resultat ved uge 48	PREZISTA/ritonavir N=80
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra baseline <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response).

<sup>b</sup> Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter der afbrød behandlingen i utide medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

Ifølge den TLOVR non-virologisk svigt censorerede algoritme oplevede 24 (30,0 %) patienter virologisk svigt, af hvilke 17 (21,3 %) patienter fik tilbagefald, og 7 (8,8 %) patienter ikke responderede på behandlingen.

ART-erfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af PREZISTA/ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos 21 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på 10 kg til < 20 kg blev evalueret i et åbent fase II-studie, **ARIEL**. Patienterne fik et vægtbaseret behandlingsregime to gange dagligt; patienter med en legemsvægt på 10 kg til < 15 kg fik darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to gange dagligt, og patienter med en legemsvægt på 15 kg til < 20 kg fik darunavir/ritonavir 375/50 mg to gange dagligt. Ved uge 48 blev det virologiske respons, defineret som procentdelen af patienter med bekræftet viral load i plasma < 50 HIV-1-RNA-kopier/ml, evalueret hos 16 pædiatriske patienter med legemsvægt 15 kg til < 20 kg og hos 5 pædiatriske patienter med legemsvægt 10 kg til < 15 kg, der fik PREZISTA/ritonavir i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger i forhold til legemsvægt).

ARIEL		
Resultater ved uge 48	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg til < 15 kg N=5	15 kg til < 20 kg N=16
HIV-1-RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+-celletal - procentændring fra baseline <sup>b</sup>	4	4
CD4+-celletal - gennemsnitlig ændring fra baseline <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response).

<sup>b</sup> NC=F

Der er kun begrænsede effektdata tilgængelige fra pædiatriske patienter under 15 kg, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Graviditet og post partum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg to gange dagligt eller 800/100 mg en gang dagligt) i kombination med et baggrundsregime blev evalueret i et klinisk studie med 36 gravide kvinder (18 i hver arm) i

andet og tredje trimester samt *post partum*. Virologisk respons blev bibeholdt i hele studieperioden i begge arme. Der forekom ingen overførsel fra moder til barn for de spædbørn, der blev født af de 31 forsøgspersoner, som opretholdt den antiretrovirale behandling indtil fødslen. Der var ingen nye klinisk relevante sikkerhedsfund i forhold til den kendte sikkerhedsprofil for darunavir/ritonavir hos hiv-1-inficerede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir co-administreret med ritonavir er blevet vurderet hos raske, voksne, frivillige forsøgspersoner og hos hiv-1-inficerede patienter. Eksponeringen for darunavir var højere hos hiv-1-inficerede patienter end hos raske forsøgspersoner. Den øgede eksponering for darunavir hos hiv-1-inficerede patienter sammenlignet med raske forsøgspersoner kan muligvis forklares ved de højere koncentrationer af surt  $\alpha_1$ -glykoprotein (AAG) hos hiv-1-inficerede patienter, hvilket resulterer i højere binding af darunavir til plasma-AAG og derfor i højere plasmakoncentrationer.

Darunavir metaboliseres især via CYP3A. Ritonavir hæmmer CYP3A, hvilket øger plasmakoncentrationen af darunavir betragteligt.

### Absorption

Darunavir blev hurtigt optaget efter oral administration. Den maksimale plasmakoncentration for darunavir ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir opnås generelt inden for 2,5-4,0 timer.

Den absolutte, orale biotilgængelighed af en enkeltdosis darunavir på 600 mg var ca. 37 %, og den steg til ca. 82 % ved tilstedeværelse af 100 mg ritonavir to gange dagligt. Den samlede farmakokinetiske, forstærkende effekt af ritonavir var en ca. 14-fold stigning i den systemiske eksponering for darunavir ved administration af en oral enkeltdosis darunavir på 600 mg i kombination med ritonavir 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4).

Ved administration uden indtagelse af mad er den relative biotilgængelighed af darunavir ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir 30 % lavere sammenlignet med administration med mad. PREZISTA skal derfor tages med ritonavir og med mad. Typen af mad påvirker ikke eksponeringen for darunavir.

### Fordeling

Darunavir binder sig til plasmaprotein med ca. 95 %. Darunavir binder sig især til surt plasma- $\alpha_1$ -glykoprotein.

Efter intravenøs administration var distributionsvolumen for darunavir administreret alene  $88,1 \pm 59,0$  l (gennemsnit  $\pm$  SD) og steg til  $131 \pm 49,9$  l (gennemsnit  $\pm$  SD) ved tilstedeværelse af 100 mg ritonavir to gange dagligt.

### Biotransformation

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer (HLM'er) tyder på, at darunavir primært gennemgår oxidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i udstrakt grad via det hepatiske CYP-system og næsten udelukkende via isozym-CYP3A4. Et  $^{14}\text{C}$ -darunavir-studie med raske, frivillige forsøgspersoner viste, at størstedelen af radioaktiviteten i plasma efter en enkeltdosis darunavir med ritonavir på 400/100 mg skyldtes det aktive moderstof. Der er identificeret mindst 3 oxidative metabolitter af darunavir hos mennesker. De viste alle aktivitet, der var mindst 10 gange mindre end aktiviteten af darunavir over for vildtype hiv.

### Elimination

Efter en  $^{14}\text{C}$ -darunavir med ritonavir-dosis på 400/100 mg kunne 79,5 % og 13,9 % af den administrerede dosis af  $^{14}\text{C}$ -darunavir genfindes i henholdsvis fæces og urin. Det uomdannede darunavir udgjorde ca. 41,2 % og 7,7 % af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin. Den terminale halveringstid for darunavir var ca. 15 timer, når det blev givet med ritonavir.



Den intravenøse clearance af darunavir alene (150 mg) og ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir var henholdsvis 32,8 l/t og 5,9 l/t.

### Særlige populationer

#### *Pædiatrisk population*

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir to gange dagligt hos 74 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med en legemsvægt på mindst 20 kg viste, at vægtbaserede doser af PREZISTA/ritonavir resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir to gange dagligt hos 14 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på  $\geq 15$  kg til < 20 kg viste, at vægtbaseret dosering resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik PREZISTA/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir en gang dagligt hos 12 ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg viste, at PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt. Derfor kan den samme daglige dosis anvendes til behandlingserfarne unge i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg uden mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)\*, og som har plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletal  $\geq 100 \times 10^6$  celler/l (se pkt. 4.2).

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

Farmakokinetikken for darunavir i kombination med ritonavir taget en gang dagligt hos 10 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på mindst 14 kg til < 20 kg viste, at vægtbaserede doser resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2). Yderligere bekræftede en farmakokinetisk model og simulering af darunavireksponeringer hos pædiatriske patienter i alderen 3 til < 18 år de darunavireksponeringer, som blev observeret i de kliniske studier, og gav mulighed for at fastlægge vægtbaserede doser af PREZISTA/ritonavir en gang dagligt hos pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som er enten ART-naive eller behandlingserfarne uden DRV-RAMs\* og med plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletal  $\geq 100 \times 10^6$  celler /l (se pkt. 4.2).

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

#### *Ældre*

En populationsfarmakokinetisk analyse af hiv-inficerede patienter viste, at farmakokinetikken for darunavir ikke er meget anderledes i aldersgruppen 18-75 år vurderet hos hiv-inficerede patienter (n=12, alder  $\geq 65$  år) (se pkt. 4.4). Der foreligger dog kun begrænsede data om patienter over 65 år.

#### *Køn*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste en lidt højere eksponering for darunavir (16,8 %) hos hiv-inficerede kvinder i forhold til mænd. Forskellen er ikke klinisk relevant.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Resultater af et massebalancestudie med  $^{14}\text{C}$ -darunavir med ritonavir viste, at ca. 7,7 % af den administrerede dosis darunavir udskilles uomdannet i urinen.

Selvom darunavir ikke er blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, viste en populationsfarmakokinetisk analyse, at farmakokinetikken for darunavir ikke var signifikant påvirket hos hiv-inficerede patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl mellem 30 og 60 ml/min, n=20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Nedsat leverfunktion

Darunavir metaboliseres og elimineres især i leveren. I et flerdosisstudie med PREZISTA, co-administreret med ritonavir, 600/100 mg to gange dagligt, blev det vist, at de totale plasmakoncentrationer af darunavir hos forsøgspersoner med mild (Child-Pugh klasse A, n=8) og moderat (Child-Pugh klasse B, n=8) nedsat leverfunktion var sammenlignelige med dem, der sås hos raske forsøgspersoner. Dog var koncentrationer af ubundet darunavir henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh klasse A) og 100 % (Child-Pugh klasse B) højere. Den kliniske relevans af denne stigning kendes ikke, og PREZISTA bør derfor anvendes med forsigtighed. Effekten af svært nedsat leverfunktion på farmakokinetikken for darunavir er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

### Graviditet og post partum

Eksposeringen for total-darunavir og ritonavir efter indtagelse af 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt og 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime var generelt lavere under graviditet i forhold til *post partum*. For ubunden (dvs. aktiv) darunavir var de farmakokinetiske parametre dog i mindre grad reduceret på grund af en stigning i den ubundne fraktion af darunavir under graviditet i forhold til post partum.

<b>Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet og tredje trimester af graviditeten og <i>post partum</i></b>			
<b>Farmakokinetik for total darunavir (middel ± SD)</b>	<b>Andet trimester af graviditeten (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Tredje trimester af graviditeten (n=12)</b>	<b><i>Post partum</i> (6-12 uger) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4,668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12t</sub> , ng·t/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

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

<b>Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet og tredje trimester af graviditeten og <i>post partum</i></b>			
<b>Farmakokinetik for total darunavir (middel ± SD)</b>	<b>Andet trimester af graviditeten (n=17)</b>	<b>Tredje trimester af graviditeten (n=15)</b>	<b><i>Post partum</i> (6-12 uger) (n=16)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24t</sub> , ng·t/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

Hos kvinder, der fik 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for C<sub>max</sub>, AUC<sub>12t</sub> og C<sub>min</sub> for total-darunavir hhv. 28 %, 26 % og 26 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C<sub>max</sub>, AUC<sub>12t</sub> og C<sub>min</sub> for total-darunavir hhv. 18 % og 16 % lavere og 2 % højere i forhold til *post partum*.

Hos kvinder, der fik 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang dagligt i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for C<sub>max</sub>, AUC<sub>24t</sub> og C<sub>min</sub> for total-darunavir hhv. 33 %, 31 % og 30 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C<sub>max</sub>, AUC<sub>24t</sub> og C<sub>min</sub> for total-darunavir hhv. 29 %, 32 % og 50 % lavere i forhold til *post partum*.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er blevet udført toksikologiske dyrestudier ved eksponeringer op til kliniske eksponeringsniveauer med darunavir administreret alene til mus, rotter og hunde og i kombination med ritonavir til rotter og hunde.

I toksikologistudier med gentagne doser til mus, rotter og hunde var der kun begrænset virkning af behandling med darunavir. Hos gnave var de identificerede målorganer det hæmatopoietiske system,

blodkoagulationssystemet, lever og skjoldbruskkirtlen. Der blev observeret et variabelt men begrænset fald i parametre for røde blodlegemer samt stigninger i aktiveret, partiel tromboplastintid.

Der blev observeret ændringer i leveren (hepatocellulær hypertrofi, vakuolisering, forhøjede leverenzymmer) og skjoldbruskkirtlen (follikulær hypertrofi). Hos rotter medførte kombinationen af darunavir og ritonavir en lille stigning i virkning på parametre for røde blodlegemer, lever og skjoldbruskkirtlen og øget incidens af pankreasfibrose (kun hos hanrotter) sammenlignet med behandling med darunavir alene. Hos hunde blev der ikke identificeret nogen større toksicitetsfund eller målorganer op til eksponeringer svarende til klinisk eksponering ved den anbefalede dosis.

I studiet med rotter faldt antallet af corpora lutea og implantationssteder ved tilstedeværelse af maternel toksicitet. Ellers var der ingen virkninger på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling med op til 1 000 mg/kg/dag og eksponeringsniveauer under det humane niveau ved den klinisk anbefalede dosis (½ AUC). Op til det samme dosisniveau var der ingen teratogenicitet med darunavir administreret alene hos rotter og kaniner og heller ikke hos mus, når de blev behandlet i kombination med ritonavir. Eksponeringsniveauerne var lavere end ved den anbefalede kliniske dosis til mennesker. I en vurdering af præ- og postnatal udvikling hos rotter medførte darunavir med og uden ritonavir en forbigående reduktion i vægtstigning hos afkommet inden fravæning, og åbning af øjne og ører skete lidt senere end normalt. Darunavir i kombination med ritonavir medførte et fald i antallet af unger, der udviste forskrækkelsesrespons på dag 15 af diegivningen og en reduceret overlevelse for ungerne idieperioden. Disse virkninger kan være sekundære til ungernes eksponering for det aktive stof via mælken og/eller maternel toksicitet. Ingen funktioner efter fravæning blev påvirket af darunavir alene eller i kombination med ritonavir. Hos unge rotter, der fik darunavir indtil dag 23-26, blev der observeret øget mortalitet med krampeanfald hos nogle dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydeligt højere end hos voksne rotter efter sammenlignelige doser i mg/kg ved en alder på mellem 5 og 11 dage. I en alder på over 23 dage var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen hos voksne rotter. Det er sandsynligt, at den øgede eksponering i hvert fald til dels skyldtes, at de lægemiddelmetaboliserende enzymer ikke er fuldt udviklede hos unge rotter. Der blev ikke konstateret behandlingsrelateret mortalitet hos unge rotter, der fik en dosis på 1 000 mg/kg darunavir (enkeldosis) i en alder på 26 dage eller en dosis på 500 mg/kg (gentagen dosis) i alderen fra 23 til 50 dage, og eksponeringen og toksicitetsprofilen var sammenlignelige med dem, der blev observeret hos voksne rotter.

På grund af usikkerheden omkring udviklingshastigheden af den humane blod-hjerne-barriere og leverenzymmer bør PREZISTA plus lavdosis ritonavir ikke bruges til pædiatriske patienter under 3 år.

Darunavir er blevet vurderet for karcinogent potentiale ved oral tvangsfodring af mus og rotter i op til 104 uger. Daglige doser på 150, 450 og 1 000 mg/kg blev administreret til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg blev administreret til rotter. Dosisrelaterede stigninger i incidensen af hepatocellulære adenomer og karcinomer blev observeret hos både hanner og hunner af begge arter. Follikelcelleadenomer i skjoldbruskkirtlen blev observeret hos hanrotter. Administration af darunavir forårsagede ikke en statistisk signifikant stigning i incidensen af andre benigne eller maligne neoplasmer hos mus eller rotter. De observerede hepatocellulære tumorer og tumorer i skjoldbruskkirtlen hos gnavere anses for at være af begrænset relevans for mennesker. Gentagen administration af darunavir til rotter forårsagede induktion af mikrosomale enzymer i leveren og øgede eliminationen af skjoldbruskkirtelhormoner, som prædisponerer rotter, men ikke mennesker, for neoplasmer i skjoldbruskkirtlen. Ved de højeste af de testede doser var den systemiske eksponering (baseret på AUC) for darunavir mellem 0,4- og 0,7-fold (mus) og 0,7- og 1-fold (rotter), sammenlignet med den, der blev observeret hos mennesker ved de anbefalede terapeutiske doser.

Efter 2 års administration af darunavir ved en eksponering på niveau med eller under den humane eksponering blev der observeret nyreændringer hos mus (nefrose) og rotter (kronisk progressiv nefropati).

Darunavir var ikke mutagent eller genotoksisk i et sæt *in vitro*- og *in vivo*-analyser, herunder bakteriel revers mutation (Ames), kromosomafvigelse i humane lymfocytter og *in vivo* mikronukleustest hos mus.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### PREZISTA 75 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloid vandfrit silica  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

##### Filmovertræk

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talcum

#### PREZISTA 150 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloid vandfrit silica  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

##### Filmovertræk

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talcum

#### PREZISTA 600 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloid vandfrit silica  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

##### Filmovertræk

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talcum  
Sunset yellow FCF (E110)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### PREZISTA 75 mg filmovertrukne tabletter

Uigennemsigtig, hvid plasttabletbholder på 160 ml af polyethylen med høj densitet (HDPE) med børnesikret lukkeanordning af polypropylen (PP). En tabletbholder indeholder 480 tabletter.  
Pakningsstørrelse: 1 tabletbholder.

### PREZISTA 150 mg filmovertrukne tabletter

Uigennemsigtig, hvid plasttabletbholder på 160 ml af polyethylen med høj densitet (HDPE) med børnesikret lukkeanordning af polypropylen (PP). En tabletbholder indeholder 240 tabletter.  
Pakningsstørrelse: 1 tabletbholder.

### PREZISTA 600 mg filmovertrukne tabletter

Uigennemsigtig, hvid plasttabletbholder på 160 ml af polyethylen med høj densitet (HDPE) med børnesikret lukkeanordning af polypropylen (PP). En tabletbholder indeholder 60 tabletter.  
Pakningsstørrelse: 1 tabletbholder.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### PREZISTA 75 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/380/005

### PREZISTA 150 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/380/004

### PREZISTA 600 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/06/380/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. februar 2007

Dato for seneste fornyelse: 19. september 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

01/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.