

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PREZISTA 100 mg/ml oral suspension

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje ml oral suspension innehåller 100 mg darunavir (som etanolat).

Hjälpämne med känd effekt: natriummetylparahydroxibensoat (E219) 3,43 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Oral suspension

Vit till benvit ogenomskinlig suspension

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

PREZISTA administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (HIV-1)-infektion hos vuxna och pediatrika patienter från 3 års ålder som väger minst 15 kg (se avsnitt 4.2).

PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (HIV-1)-infektion hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre som väger minst 40 kg) (se avsnitt 4.2).

Vid beslut att påbörja behandling med PREZISTA och kobicistat eller lågdos ritonavir ska den enskilda patientens tidigare behandlingshistorik och resistens noggrant beaktas. Genotypiska och fenotypiska tester (om tillgängliga) och behandlingshistorik ska fungera som vägledning för behandling med PREZISTA (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion. Efter att behandling med PREZISTA har påbörjats bör patienter rådas att inte ändra doseringen, doseringsformen eller avbryta behandlingen utan att diskutera med sin läkare.

Interaktionsprofilen för darunavir beror på om ritonavir eller kobicistat används som farmakokinetisk förstärkare (boostrare). Darunavir kan således ha olika kontraindikationer och rekommendationer för samtidiga läkemedel beroende på om läkemedlet är boosterat med ritonavir eller kobicistat (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

#### Dosering

PREZISTA måste alltid ges oralt tillsammans med kobicistat eller lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Innan behandling med PREZISTA sätts in ska således produktresumén för kobicistat eller ritonavir studeras. Kobicistat är inte indicerat för regimer med dosering två gånger dagligen eller för användning till den pediatrika populationen under 12 år som väger mindre än 40 kg.

*Vuxna patienter utan tidigare antiretroviral behandling (ART-naiva vuxna patienter)*

Den rekommenderade doseringen är 800 mg en gång dagligen tillsammans med kobicistat 150 mg en gång dagligen eller ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med föda.

*Vuxna patienter med erfarenhet av antiretroviral behandling (ART-erfarna vuxna patienter)*

Den rekommenderade doseringen är 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen tillsammans med föda.

En dosering med 800 mg en gång dagligen med kobicistat 150 mg en gång dagligen eller ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med föda kan användas av patienter med tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel men utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs)\* och som har plasma HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$ .

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

Om HIV-1-genotyptestning ej finns tillgänglig är den rekommenderade doseringen PREZISTA 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen tillsammans med föda.

*ART-naiva pediatrika patienter (3–17 år som väger minst 15 kg)*

Den viktbaserade dosen av PREZISTA tagen med ritonavir eller kobicistat tillsammans med föda till pediatrika patienter visas i tabellen nedan. Dosen kobicistat som ska användas med PREZISTA till barn under 12 år har inte fastställts.

<b>Rekommenderad dos för behandlingsnaiva pediatrika patienter (3–17 år) med PREZISTA och ritonavir<sup>a</sup> eller kobicistat<sup>b</sup></b>	
<b>Kroppsvikt (kg)</b>	<b>Dos (en gång dagligen tillsammans med föda)</b>
$\geq 15$ kg - < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gång dagligen
$\geq 30$ kg - < 40 kg	675 mg (6,8 ml) <sup>c</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gång dagligen
$\geq 40$ kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gång dagligen eller 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tablett) kobicistat <sup>b</sup> en gång dagligen

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

<sup>b</sup> ungdomar 12 år och äldre

<sup>c</sup> avrundat uppåt för bekvämare dosering av suspension

*ART-erfarna pediatrika patienter (3–17 år som väger minst 15 kg)*

Vanligtvis rekommenderas PREZISTA två gånger dagligen taget med ritonavir tillsammans med föda.

En dosering med PREZISTA en gång dagligen med ritonavir eller kobicistat tillsammans med föda kan användas av patienter med tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel men utan mutationer förknippade med darunavirresistens (DRV-RAMs)\* och som har plasma HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$ .

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

Den viktbaserade dosen av PREZISTA tagen med ritonavir eller kobicistat till pediatrika patienter visas i tabellen nedan. Den rekommenderade dosen av PREZISTA tillsammans med lågdos ritonavir ska ej överstiga den rekommenderade dosen för vuxna (600/100 mg två gånger dagligen eller 800/100 mg en gång dagligen). Dosen PREZISTA med kobicistat till ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg är 800/150 mg en gång dagligen med föda. Dosen kobicistat som ska användas med PREZISTA till barn under 12 år har inte fastställts.

<b>Rekommenderad dos av PREZISTA och ritonavir<sup>a</sup> eller kobicistat<sup>b</sup> för behandlingserfarna pediatrika patienter (3–17 år)</b>		
<b>Kroppsvikt (kg)</b>	<b>Dos (en gång dagligen med föda)</b>	<b>Dos (två gånger dagligen med föda)</b>
$\geq 15$ kg - < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml)	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir två gånger dagligen

	ritonavir en gång dagligen	
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg (6,8 ml) <sup>c</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gång dagligen	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir två gånger dagligen
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir en gång dagligen eller 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tablett) kobicistat <sup>b</sup> en gång dagligen	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir två gånger dagligen

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

<sup>b</sup> ungdomar 12 år och äldre

<sup>c</sup> avrundat uppåt för bekvämare dosering av suspension

För ART-erfarna pediatrika patienter rekommenderas HIV genotypstestning. Om HIV genotypstestning inte är möjlig rekommenderas emellertid dosering av PREZISTA (tagen med ritonavir eller kobicistat) en gång dagligen till pediatrika patienter som är behandlingsnaiva för HIV-proteashämmare och PREZISTA tagen med ritonavir, dosering två gånger dagligen rekommenderas till patienter som är erfarna av behandling med HIV-proteashämmare.

PREZISTA oral suspension kan användas till patienter som inte kan svälja PREZISTA tabletter. PREZISTA finns även som filmdragerade tabletter i styrkorna 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg och 800 mg.

#### *Råd om glömda doser*

Följande anvisning är baserad på halveringstiden för darunavir i närvaro av kobicistat eller ritonavir, och det rekommenderade dosintervall på cirka 12 timmar (dosering två gånger dagligen) eller cirka 24 timmar (dosering en gång dagligen).

- Vid användning av dosering två gånger dagligen: om patienten har glömt att ta en dos, och om det gått mindre än 6 timmar sedan en dos PREZISTA och/eller ritonavir normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen PREZISTA och ritonavir med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än 6 timmar efter att dosen skulle ha tagits, bör patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat.
- Vid användning av dosering en gång dagligen: om patienten har glömt att ta en dos, och om det gått mindre än 12 timmar sedan en dos PREZISTA och/eller kobicistat eller ritonavir normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen PREZISTA och kobicistat eller ritonavir med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än 12 timmar efter att dosen skulle ha tagits, bör patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat.

Om en patient kräks inom 4 timmar efter intag av läkemedlet ska en till dos av PREZISTA med kobicistat eller ritonavir tas med föda så snart som möjligt. Om en patient kräks mer än 4 timmar efter intag av läkemedlet behöver patienten inte ta en till dos av PREZISTA med kobicistat eller ritonavir förrän vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

#### Speciella populationer

##### *Äldre*

Information gällande denna population är begränsad och därför ska PREZISTA användas med försiktighet i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Darunavir metaboliseras via levern. Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. PREZISTA bör dock användas med försiktighet hos dessa patienter. Farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion finns inte tillgängliga. Gravt nedsatt leverfunktion kan leda till en ökning av darunavirexponeringen

och en försämring av dess säkerhetsprofil. PREZISTA får därför inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för darunavir/ritonavir för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Kobicistat har inte studerats på patienter som får dialys och därför kan ingen rekommendation ges avseende användning av darunavir/kobicistat till dessa patienter.

Kobicistat hämmar den tubulära utsöndringen av kreatinin och kan leda till måttliga ökning av serumkreatinin och måttliga minskningar av kreatininclearance. Således kan användning av kreatininclearance för att uppskatta renal eliminering vara vilseledande. Kobicistat som en farmakokinetisk förstärkare av darunavir ska därför inte sättas in till patienter med kreatininclearance under 70 ml/min om något samtidigt administrerat läkemedel kräver dosjustering baserat på kreatininclearance, t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipovoxil.

För information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

#### *Pediatrisk population*

PREZISTA ska inte användas till barn

- under 3 år på grund av säkerhetsskäl (se avsnitt 4.4 och 5.3) eller
- med en kroppsvikt under 15 kg eftersom dosen för denna population inte har fastställts för ett tillräckligt antal patienter (se avsnitt 5.1).

PREZISTA med kobicistat ska inte användas av barn i åldern 3 till 11 år som väger < 40 kg eftersom dosen av kobicistat som ska användas av dessa barn inte har fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.3).

#### *Graviditet och postpartum*

Ingen dosjustering krävs för darunavir/ritonavir under graviditet och postpartum. PREZISTA/ritonavir ska bara användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.4, 4.6 och 5.2).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se avsnitt 4.4 och 5.2). Därför ska behandling med PREZISTA/kobicistat inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med PREZISTA/kobicistat ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6). PREZISTA/ritonavir kan övervägas som ett alternativ.

#### Administreringsätt

Patienter bör instrueras att ta PREZISTA tillsammans med kobicistat eller lågdos ritonavir inom 30 minuter efter avslutad måltid. Typen av mat påverkar inte exponeringen för darunavir (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

PREZISTA suspension administreras oralt. Skaka flaskan kraftigt före varje dos. Den medföljande orala doseringspipetten får inte användas till några andra läkemedel.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion.

Samtidig behandling med något av följande läkemedel på grund av den förväntade minskningen av plasmakoncentrationer av darunavir, ritonavir och kobicistat och risken för förlust av terapeutisk effekt (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Gäller för darunavir booster med antingen ritonavir eller kobicistat:

- Kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir (se avsnitt 4.5).
- Starka CYP3A-inducerare såsom rifampicin och naturpreparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*). Samtidigt administrering förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir, ritonavir och kobicistat, vilket kan leda till förlust av terapeutisk effekt och eventuell resistensutveckling (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Gäller för darunavir booster med kobicistat, men inte booster med ritonavir:

- Darunavir booster med kobicistat är känsligare för CYP3A-induktion än darunavir booster med ritonavir. Samtidig användning med starka CYP3A-inducerare är kontraindicerad eftersom dessa kan minska exponeringen för kobicistat och darunavir och leda till förlust av terapeutisk effekt. Starka CYP3A-inducerare omfattar t.ex. karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Darunavir booster med antingen ritonavir eller kobicistat hämmar elimineringen av aktiva substanser vars metabolism till stor del är beroende av CYP3A. Detta leder till ökad exponering för det samtidigt administrerade läkemedlet. Samtidig behandling med läkemedel för vilka förhöjda plasmakoncentrationer förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser är således kontraindicerad (gäller darunavir booster med antingen ritonavir eller kobicistat). Dessa aktiva substanser inkluderar t.ex.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkicin när det används till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.5)
- ergotderivat (t.ex. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin och metylergometrin (metylergonovin))
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se avsnitt 4.5)
- triazolam, oralt administrerat midazolam (för försiktighet vid användning av parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5)
- sildenafil – när det används för behandling av pulmonell arteriell hypertension, avanafil
- simvastatin, lovastatin och lomitapid (se avsnitt 4.5)
- tikagrelor (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Regelbunden utvärdering av virologiskt svar tillrådes. Vid uteblivet eller förlust av virologiskt svar bör resistensbestämning utföras.

PREZISTA måste alltid ges oralt med kobicistat eller lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.2). Produktresumén för kobicistat eller ritonavir måste således studeras innan behandling med PREZISTA påbörjas.

En ökning av dosen ritonavir jämfört med den som rekommenderas i avsnitt 4.2 påverkade inte signifikant koncentrationerna av darunavir. Det rekommenderas inte att ändra dosen kobicistat eller ritonavir.

Darunavir binder i huvudsak till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Denna proteinbindning är koncentrationsberoende och indikerar att mättnad av bindning kan uppkomma. Därför kan en minskad proteinbindning (genom bortträngning) av läkemedel som är höggradigt bundna till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein inte uteslutas (se avsnitt 4.5).

### ART-erfarna patienter - dosering en gång dagligen

PREZISTA i kombination med kobicistat eller lågdos ritonavir en gång dagligen till ART-erfarna patienter bör inte användas till patienter med en eller flera mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller HIV-1 RNA  $\geq 100\ 000$  kopior/ml eller CD4+ cellantal  $< 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.2). Kombinationer med annan optimerad bakgrundsregim (OBR) än  $\geq 2$  NRTI har inte studerats i denna population. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra HIV-1-subtyper än B (se avsnitt 5.1).

### Pediatrisk population

PREZISTA rekommenderas inte för användning till pediatriska patienter under 3 år eller som väger mindre än 15 kg (se avsnitt 4.2 och 5.3).

### Graviditet

PREZISTA/ritonavir ska bara användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken. Försiktighet ska iaktas hos gravida kvinnor som samtidigt får läkemedel som ytterligare kan minska darunavirexponeringen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen under den andra och tredje trimestern har visat sig leda till låg exponering för darunavir, med en minskning av  $C_{min}$ -nivåer på cirka 90 % (se avsnitt 5.2). Kobicistatnivåerna minskar och ger eventuellt inte tillräcklig boostring. Den kraftiga minskningen av darunavirexponering kan leda till virologisk svikt och en ökad risk för att modern överför HIV-infektion till barnet. Därför ska behandling med PREZISTA/kobicistat inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med PREZISTA/kobicistat ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.6). PREZISTA administrerat med en låg dos ritonavir kan övervägas som ett alternativ.

### Äldre

Det finns begränsad information gällande användning av PREZISTA hos patienter som är 65 år eller äldre, och försiktighet ska iaktas vid administrering av PREZISTA till äldre patienter, med tanke på den högre förekomsten av nedsatt leverfunktion, annan samtidig sjukdom eller annan behandling (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Kraftiga hudutslag

Under det kliniska utvecklingsprogrammet för darunavir/ritonavir (n=3 063) rapporterades kraftiga hudreaktioner som kan åtföljas av feber och/eller förhöjda transaminaser hos 0,4 % av patienterna. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) och Stevens-Johnsons syndrom har observerats i sällsynta fall ( $< 0,1$  %) och efter marknadsintroduktion har toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos rapporterats. Behandling med PREZISTA/ritonavir ska omedelbart avbrytas om tecken och symtom på kraftiga hudreaktioner uppstår. Dessa kan inkludera, men är inte begränsade till, kraftiga utslag eller utslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munhålan, konjunktivit, hepatit och/eller eosinofili.

Hudutslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandling med både PREZISTA/ritonavir och raltegravir, jämfört med patienter som fick PREZISTA/ritonavir utan raltegravir eller raltegravir utan PREZISTA (se avsnitt 4.8).

Darunavir innehåller en sulfonamid. PREZISTA ska användas med försiktighet till patienter med känd sulfa-allergi.

### Levertoxicitet

Läkemedelsinducerad hepatit (t.ex. akut hepatit, cytolytisk hepatit) har rapporterats med PREZISTA. Under det kliniska utvecklingsprogrammet för darunavir/ritonavir (n=3 063) rapporterades hepatit hos 0,5 % av patienterna som fick antiretroviral kombinationsbehandling med PREZISTA/ritonavir. Patienter med en redan existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk hepatit B eller C, har en ökad risk för leverfunktionsabnormaliteter, inklusive allvarliga och potentiellt fatala leverbiverkningar. Om samtidig behandling med antiviral terapi mot hepatit B eller C föreligger, se relevant produktinformation för dessa läkemedel.

Lämpliga laboratorietester ska utföras innan terapi med PREZISTA i kombination med kobicistat eller lågdos ritonavir påbörjas och patienter ska övervakas under behandlingen. Ökad ASAT/ALAT-övervakning bör övervägas hos patienter med en underliggande kronisk hepatit, cirros eller hos patienter med förhöjda transaminaser innan behandling, speciellt under de första månaderna av behandling med PREZISTA i kombination med kobicistat eller lågdos ritonavir.

Om det finns tecken på ny eller förvärrad leverdysfunktion (inklusive kliniskt signifikant höjning av leverenzymerna och/eller symtom som trötthet, anorexi, illamående, gulsot, mörk urin, ömhet i levern, hepatomegali) hos patienter som använder PREZISTA i kombination med kobicistat eller lågdos ritonavir, ska uppehåll eller avbrytande av behandling omedelbart övervägas.

### Patienter med andra samtidiga sjukdomar

#### *Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt för PREZISTA har inte fastställts hos patienter med grava leversjukdomar och PREZISTA är därför kontraindicerad till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av ökad plasmakoncentration av obundet darunavir, ska PREZISTA användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar för darunavir/ritonavir krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom darunavir och ritonavir i hög grad är bundna till plasmaproteiner, är det osannolikt att de kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys. Således krävs inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Kobicistat har inte studerats på patienter som får dialys och således kan inga rekommendationer ges avseende användning av darunavir/kobicistat till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Kobicistat minskar beräknad kreatininclearance på grund av hämning av tubulär sekretion av kreatinin. Detta bör beaktas om darunavir och kobicistat administreras till patienter hos vilka beräknad kreatininclearance används för att justera doser av samtidigt administrerade läkemedel (se avsnitt 4.2 och produktresumén för kobicistat).

Det saknas i nuläget data för att fastställa om samtidig administrering av tenofoviridisoproxil och kobicistat förknippas med en större risk för njurbiverkningar jämfört med regimer som innehåller tenofoviridisoproxil utan kobicistat.

#### *Patienter med hemofili*

Det har förekommit rapporter om ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hudhematom och hemartros, hos patienter med hemofili typ A och B som behandlas med proteashämmare. Vissa patienter fick extra tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsatte behandlingen med proteashämmare eller återinsattes om behandlingen hade upphört. Ett orsakssamband har föreslagits, även om verkningsmekanismen inte är klarlagd. Patienter med hemofili ska därför uppmärksammas på risken för ökad blödningsbenägenhet.

#### *Vikt och metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för HIV-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

#### Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktorell (innefattande användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, grav immunosuppression, högt BMI), har fall av osteonekros rapporterats i synnerhet hos patienter med avancerad HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral

kombinationsbehandling. Patienterna bör rådask att söka läkare om de drabbas av ledvärk, ledstelhet och svårigheter att röra sig.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsbehandling. Relevanta exempel är retinit orsakad av cytomegalvirus, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas och behandling sättas in vid behov. Dessutom har reaktivering av herpes simplex och herpes zoster observerats i kliniska studier med PREZISTA och lågdos ritonavir.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8).

### Läkemedelsinteraktioner

Flera av interaktionsstudierna har genomförts med darunavir vid lägre doser än de rekommenderade. Effekterna på samtidigt administrerade läkemedel kan då underskattas och klinisk övervakning av säkerheten kan vara motiverad. Fullständig information om interaktioner med andra läkemedel finns i avsnitt 4.5.

#### *Farmakokinetisk förstärkare och samtidigt läkemedel*

Darunavir har olika interaktionsprofiler beroende på om läkemedlet är boosterat med ritonavir eller kobicistat:

- Darunavir boosterat med kobicistat är känsligare för CYP3A-induktion: samtidig användning av darunavir/kobicistat och starka CYP3A-inducerare är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3), och samtidig användning av svaga till måttliga CYP3A-inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av darunavir/ritonavir och darunavir/kobicistat med starka CYP3A-inducerare såsom lopinavir/ritonavir, rifampicin och naturläkemedel som innehåller johannesört, *Hypericum perforatum*, är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
- Till skillnad från ritonavir har kobicistat inga inducerande effekter på enzymer eller transportproteiner (se avsnitt 4.5). Vid byte av farmakokinetisk förstärkare från ritonavir till kobicistat måste försiktighet iakttas de första två behandlingsveckorna med darunavir/kobicistat, särskilt om doser av något samtidigt administrerat läkemedel har titrerats eller justerats vid användning av ritonavir som farmakokinetisk förstärkare. En dosreduktion av det samtidigt administrerade läkemedlet kan behövas i dessa fall.

Efavirenz i kombination med boosterat PREZISTA kan resultera i suboptimal  $C_{min}$  för darunavir. Om efavirenz används i kombination med PREZISTA bör doseringen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas. Se produktresumén för tablett PREZISTA 75 mg, 150 mg och 600 mg (se avsnitt 4.5).

Livshotande och fatala läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter behandlade med kolkicin och starka hämmare av CYP3A och P-glykoprotein (P-gp; se avsnitt 4.3 och 4.5).

PREZISTA oral suspension innehåller natriummetylparahydroxibensoat (E219) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd).

PREZISTA oral suspension innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.



## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsprofilen för darunavir kan variera beroende på om ritonavir eller kobicitat används som farmakokinetisk förstärkare. Rekommendationerna för samtidig användning av darunavir och andra läkemedel kan därför skilja sig åt beroende på om darunavir är boosterat med ritonavir eller kobicistat (se avsnitt 4.3 och 4.4), och försiktighet krävs också vid förstagsbehandlingsbehandling vid byte av farmakokinetisk förstärkare från ritonavir till kobicistat (se avsnitt 4.4).

### **Läkemedel som påverkar darunavirexponeringen (ritonavir som farmakokinetisk förstärkare)**

Darunavir och ritonavir metaboliseras av CYP3A. Läkemedel som inducerar CYP3A-aktivitet förväntas öka clearance av darunavir och ritonavir, vilket leder till lägre plasmakoncentrationer av dessa läkemedel och följaktligen för darunavir, vilket leder till förlust av terapeutisk effekt och eventuell resistensutveckling (se avsnitt 4.3 och 4.4). CYP3A-inducerare som är kontraindicerade omfattar t.ex. rifampicin, johannesört och lopinavir.

Samtidig administrering av darunavir och ritonavir med andra läkemedel som hämmar CYP3A kan minska clearance av darunavir och ritonavir, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av darunavir och ritonavir. Samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare rekommenderas inte och försiktighet ska iaktas. Dessa interaktioner beskrivs i interaktionstabellen nedan (t.ex. indinavir, azolantimykotika såsom klotrimazol).

### **Läkemedel som påverkar darunavirexponeringen (kobicistat som farmakokinetisk förstärkare)**

Darunavir och kobicistat metaboliseras av CYP3A, och samtidig administrering med CYP3A-inducerare kan således leda till subterapeutisk plasmaexponering för darunavir. Darunavir boosterat med kobicistat är känsligare för CYP3A-induktion än ritonavirboosterat darunavir: samtidig administrering av darunavir/kobicistat med läkemedel som är starka inducerare av CYP3A (t.ex. johannesört, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av darunavir/kobicistat med svaga till måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason och bosentan) rekommenderas inte (se interaktionstabellen nedan).

För samtidig administrering med starka CYP3A4-hämmare gäller samma rekommendationer, oberoende av om darunavir är boosterat med ritonavir eller med kobicistat (se avsnitt ovan).

### **Läkemedel som kan påverkas av darunavir boosterat med ritonavir**

Darunavir och ritonavir är hämmare av CYP3A, CYP2D6 och P-gp. Samtidig administrering av darunavir/ritonavir och läkemedel som i huvudsak metaboliseras via CYP3A och/eller CYP2D6 eller transporteras av P-gp kan leda till ökad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar.

Samtidig administrering av darunavir boosterat med läkemedel som har en eller flera aktiva metaboliter bildade av CYP3A kan orsaka sänkta plasmakoncentrationer av dessa aktiva metaboliter, vilket kan leda till att de förlorar sin terapeutiska effekt (se interaktionstabellen nedan).

Darunavir samadministrerad med lågdos ritonavir (PREZISTA/ritonavir) får inte kombineras med läkemedel vars metabolism till stor del är beroende av CYP3A och för vilka ökad systemisk exponering förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser (snävt terapeutiskt index) (se avsnitt 4.3).

Den totala farmakokinetiska förstärkningseffekten av ritonavir var en cirka 14-faldig ökning av den systemiska exponeringen för darunavir när en enkel dos på 600 mg darunavir gavs oralt i kombination med ritonavir 100 mg två gånger dagligen. Darunavir får således bara användas i kombination med en farmakokinetisk förstärkare (se avsnitt 4.4 och 5.2).

En klinisk studie, där man använde en blandning av läkemedel ("läkemedelscocktail") som metaboliseras via cytokromerna CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, visade en ökning av aktiviteten hos CYP2C9 och CYP2C19 och en hämning av aktiviteten hos CYP2D6 i närvaro av

darunavir/ritonavir, vilket kan tillskrivas närvaron av ritonavir i lågdos. Samtidig administrering av darunavir och ritonavir med läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket skulle kunna öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar. Samtidig administrering av darunavir och ritonavir med läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. warfarin) och CYP2C19 (t.ex. metadon) kan leda till minskad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Även om effekten på CYP2C8 endast har studerats *in vitro* kan samtidig administrering av darunavir och ritonavir och läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C8 (t.ex. paklitaxel, rosiglitazon, repaglinid) leda till minskad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

Ritonavir hämmar transportörerna P-glykoprotein, OATP1B1 och OATP1B3 och samtidig administrering med substrat för dessa transportörer kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa preparat (t.ex. dabigatranetexilat, digoxin, statiner och bosentan, se interaktionstabellen nedan).

### **Läkemedel som kan påverkas av darunavir boostat med kobicistat**

Rekommendationerna för darunavir boostat med ritonavir liknar rekommendationerna för darunavir boostat med kobicistat avseende substrat av CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 och OATP1B3 (se kontraindikationer och rekommendationer i avsnittet ovan). Kobicistat 150 mg administrerat med darunavir 800 mg en gång dagligen förstärker de farmakokinetiska parametrarna för darunavir på ett sätt som är jämförbart med ritonavir (se avsnitt 5.2).

Till skillnad från ritonavir inducerar kobicistat inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. För ytterligare information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

### **Interaktionstabell**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Flera av interaktionsstudierna (markerade med # i tabellen nedan) har utförts med lägre doser av darunavir än de som rekommenderas eller med en annan doseringsregim (se avsnitt 4.2 Dosering och administrering). Effekterna på läkemedel som administreras samtidigt kan därmed vara underskattade och klinisk kontroll av säkerhet kan vara indicerad.

Interaktionsprofilen för darunavir beror på om ritonavir eller kobicistat används som farmakokinetisk förstärkare. Darunavir kan således ha olika rekommendationer för samtidiga läkemedel beroende på om läkemedlet är boostat med ritonavir eller kobicistat. Samma rekommendationer gäller, om inget annat anges. För ytterligare information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

Interaktioner mellan darunavir/ritonavir och antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel anges i tabellen nedan. För varje farmakokinetisk parameter baseras pilens riktning på det 90 %-iga konfidensintervallet för den geometriska medelkvoten som är inom ( $\leftrightarrow$ ), under ( $\downarrow$ ) eller över ( $\uparrow$ ) intervallet 80-125 % (ej fastställd som "ND").

I tabellen nedan specificeras den specifika farmakokinetiska förstärkaren när rekommendationerna skiljer sig åt. När rekommendationen är densamma för PREZISTA vid samtidig administrering med en lågdos ritonavir eller kobicistat, används termen "boostat PREZISTA".

Nedanstående lista över exempel på interaktioner mellan läkemedel är inte heltäckande och därför ska man konsultera produktinformationen för varje läkemedel som administreras samtidigt med PREZISTA för information relaterad till metabolismväg, interaktionsväg, potentiella risker och särskilda åtgärder som ska vidtas med avseende på samtidig administrering.

INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedelsexempel per terapiområde	Interaktion Geometrisk medelförändring (%)	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>HIV-ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<b>Integrashämmare</b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38 % dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 % darunavir ↔* * Användning av jämförelse mellan studier mot historiska farmakokinetiska data	Boostrad PREZISTA och dolutegravir kan användas utan dosjustering.
Raltegravir	Vissa kliniska studier antyder att raltegravir kan orsaka en måttlig sänkning av plasmakoncentrationerna av darunavir.	För närvarande verkar raltegravirs påverkan på darunavirs plasmakoncentrationer inte vara kliniskt relevant. Boostrad PREZISTA och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.
<b>Nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)</b>		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	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> ↔	Boostrad PREZISTA och didanosin kan användas utan dosjusteringar. Didanosin administreras på fastande mage, dvs. 1 timme före eller 2 timmar efter boostrad PREZISTA givet med mat.
Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen <sup>‡</sup>	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 p.g.a. effekt på MDR-1-transport i njurtubuli)	Kontroll av njurfunktion kan vara indicerat när boostrad PREZISTA ges i kombination med tenofovirdisoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel  PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat minskar kreatininclearance. Se avsnitt 4.4 om kreatininclearance används för dosjustering av tenofovirdisoproxil.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofoviralafenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning med boostrad PREZISTA.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ej studerat. Baserat på de olika elimineringsvägarna för andra NRTI-preparat som zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, som primärt utsöndras via njurarna, och abacavir vars metabolism inte medieras av CYP450, förväntas inga interaktioner för dessa läkemedel med boostrad PREZISTA.	Boostrad PREZISTA kan användas med dessa NRTI-preparat utan dosjustering.  PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat minskar kreatininclearance. Se avsnitt 4.4 om kreatininclearance används för dosjustering av emtricitabin eller lamivudin.

<b>Icke-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	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 p.g.a. CYP3A-hämning) (↓ darunavir p.g.a. CYP3A-induktion)	Klinisk kontroll för toxicitet i centrala nervsystemet förknippad med ökad exponering för efavirenz kan vara indicerat när PREZISTA/lågdos ritonavir ges i kombination med efavirenz.  Efavirenz i kombination med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimal C <sub>min</sub> för darunavir. Om efavirenz används i kombination med PREZISTA/ritonavir bör doseringen PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas (se avsnitt 4.4).  Samtidig administrering med PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Etravirin 100 mg två gånger dagligen	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 administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och etravirin 200 mg två gånger dagligen kan användas utan dosjusteringar.  Samtidig administrering med PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Nevirapin 200 mg två gånger dagligen	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47 % nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18 % #darunavir: koncentrationer överensstämde med historiska data. (↑ nevirapin p.g.a. CYP3A-hämning)	Kombinationen PREZISTA/lågdos ritonavir kan användas med nevirapin utan dosjusteringar.  Samtidig administrering med PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin 150 mg en gång dagligen	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> ↔	Boostrad PREZISTA och rilpivirin kan användas utan dosjusteringar.

<b>HIV-Proteashämmare (PI) – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir<sup>†</sup></b>		
Atazanavir 300 mg en gång dagligen	<p>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> ↔</p> <p>Atazanavir: jämförelse av atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen mot atazanavir 300 mg en gång dagligen i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen.</p> <p>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen i kombination med atazanavir 300 mg en gång dagligen.</p>	<p>Atazanavir kan användas med PREZISTA/lågdos ritonavir utan dosjusteringar.</p> <p>PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).</p>
Indinavir 800 mg två gånger dagligen	<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: jämförelse av indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen mot indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg två gånger dagligen.</p> <p>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg två gånger dagligen.</p>	<p>Vid användning i kombination med PREZISTA/lågdos ritonavir, kan dosjusteringar av indinavir från 800 mg två gånger dagligen till 600 mg två gånger dagligen vara motiverat vid intolerans.</p> <p>PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).</p>
Saquinavir 1000 mg två gånger dagligen	<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: jämförelse av saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen mot saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg två gånger dagligen.</p> <p>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med saquinavir 1000 mg två gånger dagligen.</p>	<p>PREZISTA/lågdos ritonavir bör inte kombineras med saquinavir.</p> <p>PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).</p>

<b>HIV-Proteashämmare (PI) - med samtidig administrering av lågdos ritonavir<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	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>	På grund av en 40 %-ig minskning av exponeringen (AUC) för darunavir har lämpliga doser vid denna kombination inte fastställts. Samtidig användning av boosterad PREZISTA och kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg två gånger dagligen	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 % <sup>‡</sup> baserat på icke dosnormaliserade värden	
<b>CCR5-ANTAGONISTER</b>		
Maraviroc 150 mg två gånger dagligen	maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129 % darunavir-, ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data.	Dosen av maraviroc bör vara 150 mg två gånger dagligen när det administreras tillsammans med boosterad PREZISTA.
<b>α1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER</b>		
Alfuzosin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas PREZISTA öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av boosterad PREZISTA och alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>ANESTETIKA</b>		
Alfentanil	Ej studerat. Metabolismen för alfentanil medieras via CYP3A och kan som sådan hämmas av boosterad PREZISTA	Samtidig användning med boosterad PREZISTA kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression.
<b>MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon	Ej studerat. Boosterad PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning).	Försiktighet är motiverad och om möjligt rekommenderas kontroll av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering med boosterad PREZISTA.
Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Samtidig administrering av boosterad PREZISTA och amiodaron, bepidil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg singeldos	digoxin AUC ↑ 61 % digoxin C <sub>min</sub> ND digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29 % (↑ digoxin, hämning av P-gp kan vara en trolig förklaring)	Med tanke på att digoxin har ett smalt terapeutiskt index, bör lägsta möjliga dos av digoxin ordinerars initialt om digoxin ges till patienter som står på behandling med boosterad PREZISTA. Digoxindosen ska titreras noggrant för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms.

<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↑ 57 % klaritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174 % klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % Koncentrationen av 14-OH-klaritromycin var inte mätbar vid kombination med PREZISTA/ritonavir. (↑ klaritromycin som en följd av hämning av CYP3A4 och möjlig hämning av P-gp)	Försiktighet ska iakttas när klaritromycin kombineras med boostrad PREZISTA.  För patienter med nedsatt njurfunktion se produktresumén för klaritromycin för rekommenderad dos.
<b>ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Ej studerat. Samtidig administrering av boostrad PREZISTA med dessa antikoagulantia kan öka koncentrationerna av antikoagulantiumet. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)	Användning av boostrad PREZISTA med ett direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) som metaboliseras av CYP3A4 och transporteras av P-gp rekommenderas inte eftersom det kan leda till en ökad blödningsrisk.
Dabigatranetexilat Edoxaban	dabigatranetexilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeldos:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64 %  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22 %  <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkeldos:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164 %  <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk övervakning och/eller dosreduktion av DOAK ska övervägas när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med PREZISTA/ritonavir.  Darunavir/kobicistat: Klinisk övervakning och dosreduktion krävs när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med PREZISTA/kobicistat.
Tikagrelor	Baserat på teoretiska antaganden kan samtidig administrering av boostrad PREZISTA och tikagrelor öka koncentrationerna av tikagrelor (CYP3A- och/eller P-glykoproteinhämning).	Samtidig administrering av boostrad PREZISTA med tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Klopidogrel	Ej studerat. Samtidig administrering av klopidogrel och boostrad PREZISTA förväntas minska plasmakoncentrationen av de aktiva metaboliterna i klopidogrel, vilket kan minska den trombocyttaggregationshämmande aktiviteten av klopidogrel.	Samtidig administrering av klopidogrel och boostrad PREZISTA rekommenderas inte. Användning av andra trombocyttaggregationshämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas.
Warfarin	Ej studerat. Warfarinkoncentrationerna kan påverkas vid samtidig administrering med boostrad PREZISTA.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin kombineras med boostrad PREZISTA.

<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Fenobarbital Fenytoin	Ej studerat. Fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och dess farmakokinetiska förstärkare (induktion av CYP450 enzymer).	PREZISTA/lågdos ritonavir ska inte användas i kombination med dessa läkemedel.  Användning av dessa läkemedel med PREZISTA/kobicistat är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin 200 mg två gånger dagligen	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Ingen dosjustering rekommenderas för PREZISTA/lågdos ritonavir. Om det finns behov av att kombinera PREZISTA/lågdos ritonavir och karbamazepin ska patienterna följas med avseende på potentiella karbamazepinrelaterade biverkningar. Karbamazepinkoncentrationerna ska följas och dosen ska titreras till adekvat behandlingssvar. Baserat på de resultat man får kan karbamazepindosen behöva minskas med 25 % till 50 % i närvaro av PREZISTA/lågdos ritonavir.  Användning av karbamazepin och PREZISTA tillsammans med kobicistat är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Klonazepam	Ej studerat. Samtidig administrering av boosterad PREZISTA med klonazepam kan öka koncentrationerna av klonazepam. (CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boosterad PREZISTA med klonazepam.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen  Sertralin 50 mg en gång dagligen	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> ↔  Till skillnad från dessa data med PREZISTA/ritonavir, kan PREZISTA/kobicistat öka dessa antidepressiva läkemedels plasmakoncentrationer (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning).	Om antidepressiva administreras samtidigt med boosterad PREZISTA rekommenderas en dositering av det antidepressiva läkemedlet baserat på en klinisk bedömning av antidepressivt svar. Dessutom bör patienter som står på en stabil dos av dessa antidepressiva läkemedel och påbörjar behandling med boosterad PREZISTA kontrolleras avseende antidepressivt svar.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Samtidig användning av boosterad PREZISTA och dessa antidepressiva kan öka koncentrationerna av det antidepressiva läkemedlet. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning).	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av boosterad PREZISTA och dessa antidepressiva och en dosjustering av det antidepressiva läkemedlet kan vara nödvändig.



<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Ej studerat. Baserat på teoretiska överväganden förväntas PREZISTA administrerat tillsammans med kobicistat öka plasmakoncentrationer av metformin (MATE1-hämning)	Noggrann patientkontroll och dosjustering av metformin rekommenderas till patienter som tar PREZISTA samtidigt med kobicistat (gäller ej för PREZISTA administrerat tillsammans med ritonavir).
<b>ANTIEMETIKA</b>		
Domperidon	Ej studerat.	Samtidig administrering av domperidon med bostrad PREZISTA är kontraindicerad.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Vorikonazol	Ej studerat. Ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. (inducerar CYP450-enzym)  Koncentrationer av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering med kobicistat. (hämning av CYP450-enzym)	Vorikonazol ska inte administreras med bostrad PREZISTA om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ej studerat. Bostrad PREZISTA kan öka plasmakoncentrationerna av antimykotika och posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan öka darunavirkoncentrationen. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)	Försiktighet är motiverad och klinisk kontroll rekommenderas. När samtidig administrering krävs ska den dagliga dosen av itrakonazol inte överstiga 200 mg.
Klotrimazol	Ej studerat. Samtidig systemisk användning av klotrimazol och bostrad PREZISTA kan öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller klotrimazol. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (baserat på en populationsfarmakokinetisk modell)	
<b>MEDEL MOT GIKT</b>		
Kolkicin	Ej studerat. Samtidig användning av kolkicin och bostrad PREZISTA kan öka exponeringen av kolkicin. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)	En reduktion av kolkicindosen eller ett avbrott av kolkicinbehandlingen rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion när behandling med bostrad PREZISTA är nödvändig. Kolkicin och bostrad PREZISTA är kontraindicerad till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).
<b>ANTIMALARIAMEDEL</b>		
Artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter 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 av bostrad PREZISTA och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar; beroende på den ökade exponeringen för lumefantrin ska dock kombinationen användas med försiktighet.

<b>ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL</b>		
Rifampicin Rifapentin	Ej studerat. Rifapentin och rifampicin är starka CYP3A4 inducerare och har visats orsaka en uttalad sänkning av koncentrationen av andra proteashämmare vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling (CYP450 enzyminduktion). Under de försök som gjorts för att kompensera den minskande exponeringen, genom att öka dosen av andra proteashämmare med lågdos ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats med rifampicin.	Kombinationen rifapentin och boostrad PREZISTA rekommenderas inte.  Kombinationen av rifampicin och boostrad PREZISTA är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin 150 mg en gång varannan dag	<p>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> summa av aktiva delar av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl)</p> <p>Interaktionsstudien visade jämförbar daglig systemisk exponering för rifabutin vid behandling med 300 mg en gång dagligen enbart som vid behandling med 150 mg en gång varannan dag i kombination med PREZISTA/ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med en ca 10-faldig ökning av den dagliga exponeringen för den aktiva metaboliten 25-O-desacetyl-rifabutin. Dessutom ökade AUC för summan av de aktiva delarna av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl) 1,6 gånger, medan C<sub>max</sub> fortfarande var jämförbar. Data på jämförelse med en 150 mg en gång dagligen referensdos saknas.</p> <p>(Rifabutin är en inducerare av och ett substrat för CYP3A4.) En ökning av den systemiska exponeringen för darunavir observerades när PREZISTA administrerat tillsammans med 100 mg ritonavir även administrerades tillsammans med rifabutin (150 mg en gång varannan dag).</p>	<p>En dosreduktion av rifabutin med 75 % av vanlig dos på 300 mg/dag (dvs. rifabutin 150 mg en gång varannan dag) och ökad övervakning med avseende på rifabutinrelaterade biverkningar är motiverat hos patienter som får kombinationen PREZISTA administrerad tillsammans med ritonavir. Vid säkerhetsproblem bör ytterligare ökning av doseringsintervallen för rifabutin och/eller övervakning av rifabutinnivåerna övervägas. Officiell vägledning för lämplig behandling av tuberkulos hos HIV-infekterade patienter bör beaktas.</p> <p>Baserat på säkerhetsprofilen för PREZISTA/ritonavir motiverar denna ökning av exponeringen för darunavir i närvaro av rifabutin inte någon dosjustering av PREZISTA/ritonavir.</p> <p>Baserat på farmakokinetisk modellering är denna dosreduktion på 75 % även applicerbar om patienter får rifabutin i andra doser än 300 mg/dag.</p> <p>Samtidig administrering av PREZISTA tillsammans med kobicistat och rifabutin rekommenderas inte.</p>
<b>CYTOSTATIKA</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Ej studerat. Boostrad PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa cytostatika. (CYP3A-hämning)	Koncentrationer av dessa läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering med boostrad PREZISTA. Detta kan leda till en eventuell ökning av biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel. Försiktighet ska iakttas när ett av dessa cytostatikum kombineras med boostrad PREZISTA.
Everolimus Irinotekan		Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och boostrad PREZISTA rekommenderas inte.

<b>ANTIPSYKOTIKA/NEUROLPETIKA</b>		
Kvetiapin	Ej studerat. Boostrad PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av detta antipsykotikum. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av boostrad PREZISTA och kvetiapin är kontraindicerad eftersom det kan öka kvetiapin-relaterad toxicitet. Ökade koncentrationer av kvetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Ej studerat. Boostrad PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationer av dessa antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- och/eller P-gp-hämning)	En dossänkning kan krävas för dessa läkemedel när de administreras samtidigt med boostrad PREZISTA.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Samtidig administrering av boostrad PREZISTA och lurasidon, pimozid eller sertindol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>BETABLOCKERARE</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ej studerat. Boostrad PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad PREZISTA och betablockerare. En lägre dos av betablockeraren bör övervägas.
<b>KALCIUMANTAGONISTER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ej studerat. Boostrad PREZISTA kan förväntas öka plasmakoncentrationerna av kalciumkanalblockerare. (CYP3A-hämning och/eller CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras med boostrad PREZISTA.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Kortikosteroider som främst metaboliseras via CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	Flutikason: i en klinisk studie där ritonavir 100 mg kapslar två gånger dagligen administrerades tillsammans med 50 µg flutikasonpropionat intranasalt (4 gånger dagligen) i 7 dagar till friska försökspersoner, ökade plasmakoncentrationerna av flutikasonpropionat signifikant, medan däremot basalnivåerna av kortisol minskade med cirka 86 % (90 % konfidensintervall 82–89 %). Större effekter kan förväntas när flutikason inhaleras. Systemiska kortikosteroideffekter inklusive Cushings syndrom och adrenal suppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir och inhalerat eller intranasalt administrerat flutikason. Effekterna av hög systemisk exponering för flutikason på plasmanivåerna av ritonavir har ännu inte fastställts.  Andra kortikosteroider: interaktion ej studerat. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av boostrad PREZISTA, vilket ger reducerade serumkoncentrationer av kortisol.	Samtidig användning av boostrad PREZISTA och kortikosteroider (alla administrationsvägar) som metaboliseras via CYP3A kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjurrehämmning.  Samtidig administrering med CYP3A-metaboliserade kortikosteroider rekommenderas inte om inte den potentiella fördelen för patienten överväger risken. Om så är fallet ska patienten övervakas med avseende på systemiska kortikosteroideffekter.  Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason, ska övervägas, i synnerhet vid längre tids användning.
Dexametason (systemisk)	Ej studerat. Dexametason kan minska plasmakoncentrationen av darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexametason ska användas med försiktighet i kombination med boostrad PREZISTA.

<b>ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och bostrad PREZISTA kan öka plasmakoncentrationen av bosentan.  Bosentan förväntas minska plasmakoncentrationer av darunavir och/eller dess farmakokinetiska förstärkare. (CYP3A-induktion)	Vid samtidig administrering med PREZISTA och lågdos ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan följas.  Samtidig administrering av PREZISTA tillsammans med kobicistat och bosentan rekommenderas inte.
<b>DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)</b>		
<b>NS3-4A-proteashämmare</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Boostrad PREZISTA kan öka exponeringen för grazoprevir. (CYP3A- och OATP1B-hämning)	Samtidig användning av boostrad PREZISTA och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Glekaprevir/ pibrentasvir	Baserat på teoretiska överväganden kan boostrad PREZISTA öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir (P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera boostrad PREZISTA med glekaprevir/ pibrentasvir.
<b>NATURLÄKEMEDEL</b>		
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ej studerat. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir eller dess farmakokinetiska förstärkare. (CYP450-induktion).	Boostrad PREZISTA får inte användas samtidigt med produkter som innehåller Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (se avsnitt 4.3). Om en patient redan tar Johannesört ska detta avslutas och virusnivåerna om möjligt kontrolleras. Exponering för darunavir (och även exponering för ritonavir) kan öka efter att Johannesört har avslutats. Den inducerande effekten kan kvarstå under minst två veckor efter avslutad behandling med Johannesört.
<b>HMG CO-A REDUKTASHÄMMARE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ej studerat. Lovastatin och simvastatin förväntas ha tydligt förhöjda plasmakoncentrationer när de administreras med boostrad PREZISTA. (CYP3A4-hämning)	Ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och lovastatin kan förorsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av boostrad PREZISTA med lovastatin och simvastatin är således kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↑ 3-4 faldig atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 faldig atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 faldig # darunavir/ritonavir  atorvastatin AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319 % <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> med darunavir/kobicistat 800/150 mg	När administrering av atorvastatin med boostrad PREZISTA önskas, bör startdosen av atorvastatin vara 10 mg en gång dagligen. En successiv dosökning av atorvastatin kan anpassas efter det kliniska svaret.
Pravastatin 40 mg enkeldos	pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> en upp till 5-faldig ökning observerades hos en begränsad undergrupp patienter.	När administrering av pravastatin med boostrad PREZISTA krävs, bör startdosen av pravastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten kontrolleras.

Rosuvastatin 10 mg en gång dagligen	rosuvastatin AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> baserat på publicerade data med darunavir/ritonavir  rosuvastatin AUC ↑ 93 % <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277 % <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> med darunavir/kobicistat 800/150 mg	När administrering av rosuvastatin med boostrad PREZISTA krävs, bör startdosen av rosuvastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas.
<b>ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL</b>		
Lomitapid	Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad PREZISTA öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	Boostrad PREZISTA kan administreras samtidigt med H <sub>2</sub> -receptorantagonister utan dosjusteringar.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Ej studerat. Exponeringen för dessa immunsuppressiva medel ökar vid samtidig administrering med boostrad PREZISTA. (CYP3A-hämning)	Terapeutisk läkemedelskontroll av immunsuppressiva medel måste utföras vid samtidig administrering.  Samtidig användning av everolimus och boostrad PREZISTA rekommenderas inte.
<b>BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION</b>		
Salmeterol	Ej studerat. Samtidig användning av salmeterol och boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationen av salmeterol.	Samtidig användning av salmeterol och boostrad PREZISTA rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till ökad risk för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, innefattande QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi.
<b>NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE</b>		
Metadon individuell dos mellan 55 mg och 150 mg en gång dagligen	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %  PREZISTA/kobicistat kan däremot öka plasmakoncentrationerna av metadon (se produktresumén för kobicistat).	Det krävs ingen dosjustering av metadon när samtidig administrering med boostrad PREZISTA påbörjas. En justering av metadondosen kan emellertid vara nödvändig vid samtidig administrering under en längre tidsperiod. Klinisk övervakning rekommenderas därför eftersom underhållsdosen kan behöva justeras hos vissa patienter.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg–16/4 mg en gång dagligen	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 % naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> ND naloxon C <sub>max</sub> ↔	Den kliniska relevansen av ökningen av de farmakokinetiska parametrarna för norbuprenorfin har inte fastställts. Förmodligen krävs ingen dosjustering för buprenorfin vid samtidig administrering med boostrad PREZISTA, men noggrann klinisk övervakning vad gäller tecken på opiattoxicitet rekommenderas.

Fentanyl Oxykodon Tramadol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad PREZISTA öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad PREZISTA med dessa analgetika.
<b>ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL</b>		
Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg en gång dagligen)	drospirenon AUC ↑ 58 % <sup>€</sup> drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15 % <sup>€</sup> etinylestradiol AUC ↓ 30 % <sup>€</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % <sup>€</sup> <sup>€</sup> med darunavir/kobicistat	Om PREZISTA administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av potentiell hyperkalemi.  Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras med boostrad PREZISTA.  Patienter som använder östrogener som hormonersättningsbehandling bör kontrolleras kliniskt avseende tecken på östrogenbrist.
Etinylestradiol Noretisteron 35 µg/1 mg en gång dagligen	etinylestradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup> noretisteron AUC ↓ 14 % <sup>β</sup> noretisteron C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup> noretisteron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> med darunavir/ritonavir	
<b>OPIOIDANTAGONIST</b>		
Naloxegol	Ej studerat.	Samtidig administrering av boostrad PREZISTA och naloxegol är kontraindicerad.
<b>FOSFODIESTERASER, TYP 5 (PDE5) –HÄMMARE</b>		
För behandling av erektil dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaktionsstudie <sup>#</sup> observerades en jämförbar systemisk exponering för sildenafil vid en enkel dos om 100 mg sildenafil ensamt och en enkel dos om 25 mg sildenafil tillsammans med PREZISTA/lågdos ritonavir.	Kombinationen avanafil och boostrad PREZISTA är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av andra PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med boostrad PREZISTA ska ske med försiktighet. Om samtidig användning av boostrad PREZISTA med sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerat, rekommenderas sildenafil i en enkel dos som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, vardenafil i en enkel dos som inte överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller tadalafil i en enkel dos som inte överstiger 10 mg under 72 timmar.

För behandling av pulmonell arteriell hypertension Sildenafil Tadalafil	Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil eller tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension och bostrad PREZISTA kan öka plasmakoncentrationen av sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hämning)	En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell hypertension för samtidig administrering av bostrad PREZISTA har inte fastställts. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med sildenafil (inklusive synstörningar, hypotoni, förlängd erektion och synkope). Därför är samtidig administrering av bostrad PREZISTA med sildenafil när det används för behandling av pulmonell arteriell hypertension kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension med bostrad PREZISTA ritonavir rekommenderas inte.
<b>PROTONPUMPSHÄMMARE</b>		
Omeprazol 20 mg en gång dagligen	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Bostrad PREZISTA kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralt) Zolpidem  Midazolam (oral) Triazolam	Ej studerat. Sedativa/hypnotika metaboliseras i hög grad av CYP3A. Samtidig administrering med bostrad PREZISTA kan leda till en stor ökning av koncentrationerna av dessa läkemedel.  Om parenteralt midazolam administreras tillsammans med bostrad PREZISTA kan det leda till en stor ökning av koncentrationen av denna benzodiazepin. Data från samtidig användning av parenteralt midazolam med andra proteashämmare tyder på en möjlig 3-4-faldig ökning av plasmanivåerna av midazolam.	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av bostrad PREZISTA och dessa sedativa/hypnotika och en lägre dos sedativa/hypnotika bör övervägas.  Om parenteralt midazolam administreras tillsammans med bostrad PREZISTA bör detta ske på en intensivvårdsavdelning eller i liknande miljö. Detta säkerställer noggrann klinisk kontroll och lämplig medicinsk behandling vid andningsdepression och/eller långvarig sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas speciellt om mer än en enkeldos av midazolam administreras.  Bostrad PREZISTA med triazolam eller oralt midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<b>BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULATION</b>		
Dapoxetin	Ej studerat.	Samtidig administrering av bostrad PREZISTA med dapoxetin är kontraindicerad.
<b>UROLOGISKA LÄKEMEDEL</b>		
Fesoterodin Solifenacin	Ej studerat.	Ska användas med försiktighet. Ska övervakas för biverkningar förknippade med fesoterodin eller solifenacin. Dosminskning av fesoterodin eller solifenacin kan vara nödvändig.

- 
- # Studier har genomförts med lägre doser av darunavir än de rekommenderade eller med olika doseringar (se avsnitt 4.2 Dosering).
- † Effekt och säkerhet vid användning av PREZISTA/100 mg ritonavir och andra proteashämmare (t.ex. fosamprenavir och tipranavir) har inte fastställts hos HIV-patienter. Enligt rådande behandlingsriktlinjer rekommenderas i allmänhet inte behandling med dubbla proteashämmare.
- ‡ Studie genomfördes med tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Som en allmän regel gäller när man beslutar att använda antiretrovirala medel för behandling av HIV-infektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal transmission av HIV till det nyfödda barnet, att man ska ta hänsyn till såväl djurdata som klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Adekvata data och välkontrollerade studier om graviditetsutfall från behandling av gravida kvinnor med darunavir saknas. Djurstudier indikerar inga direkta skadliga effekter avseende dräktighet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

PREZISTA samadministrerad med lågdos ritonavir ska endast användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se avsnitt 5.2), vilket kan vara förenat med en ökad risk för behandlingssvikt och en ökad risk för HIV-överföring till barnet. Därför ska behandling med PREZISTA/kobicistat inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med PREZISTA/kobicistat ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Amning

Det är inte känt om darunavir utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat att darunavir utsöndras i mjölk och orsakade toxicitet hos avkomman vid höga nivåer (1 000 mg/kg/dag).

Med hänsyn till risken för biverkningar hos det ammade spädbarnet ska kvinnor uppmanas att inte amma vid behandling med PREZISTA.

För att undvika överföring av HIV till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med HIV inte ammar.

### Fertilitet

Data rörande effekten av darunavir på fertilitet hos människa saknas. Ingen effekt på parning eller fertilitet har noterats vid behandling med darunavir till råttor (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

PREZISTA i kombination med kobicistat eller ritonavir har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har dock rapporterats hos vissa patienter vid behandlingar innehållande PREZISTA och kobicistat eller lågdos ritonavir och detta bör beaktas när man överväger en patients förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

Under det kliniska utvecklingsprogrammet (n=2 613 behandlingserfarna individer som påbörjade terapi med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen) upplevde 51,3 % av patienterna minst en biverkning. Den totala behandlingstiden för individerna var i medeltal 95,3 veckor. De mest frekventa biverkningarna rapporterades i kliniska studier och i spontan rapporter var diarré, illamående, utslag, huvudvärk och kräkningar. De mest frekventa allvarliga biverkningarna var akut



njursvikt, hjärtinfarkt, immunreaktiveringssyndrom, trombocytopeni, osteonekros, diarré, hepatit och feber.

I 96-veckorsanalysen liknade säkerhetsprofilen för PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen hos behandlingsnaiva vuxna patienter den som sågs hos PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hos behandlingserfarna individer utom för illamående vilket observerades mer frekvent hos behandlingsnaiva individer. Detta var ett illamående av lätt intensitet. Inga nya säkerhetsrelaterade fynd kunde identifieras i 192-veckorsanalysen av behandlingsnaiva patienter för vilka den genomsnittliga behandlingstiden med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen var 162,5 veckor.

Under fas III-studien GS-US-216-130 med darunavir/kobicistat (N=313 behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter) upplevde 66,5 % av patienter minst en biverkning. Den genomsnittliga behandlingstiden var 58,4 veckor. De vanligaste rapporterade biverkningarna var diarré (28 %), illamående (23 %) och utslag (16 %). Allvarliga biverkningar är diabetes mellitus, (läkemedels)överkänslighet, immunreaktiveringssyndrom, utslag och kräkningar.

För information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

#### Tabell med lista över biverkningar

Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvenskategori. Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

*Biverkningar observerade med darunavir/ritonavir i kliniska studier och efter marknadsintroduktion*

MedDRA organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	
mindre vanliga	herpes simplex
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
mindre vanliga	trombocytopeni, neutropeni, anemi, leukopeni
sällsynta	förhöjt eosinofiltal
<i>Immunsystemsjukdomar</i>	
mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom, (läkemedels)överkänslighet
<i>Endokrina systemet</i>	
mindre vanliga	hypotyroidism, förhöjd nivå av tyreoideastimulerande hormon i blod
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
mindre vanliga	gikt, anorexi, minskad aptit, viktninskning, viktökning, hyperglykemi, insulinresistens, sänkt nivå av HDL (high density lipoprotein), ökad aptit, polydipsi, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blod
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	
vanliga	sömnlöshet

mindre vanliga	depression, desorientering, ångest, sömnstörning, onormala drömmar, mardrömmar, minskad libido
sällsynta	förvirringstillstånd, förändrat humör, rastlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
vanliga	huvudvärk, perifer neuropati, yrsel
mindre vanliga	letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, uppmärksamhetsstörning, minnesförsämring, somnolens
sällsynta	synkope, kramp, ageusi, störd sömnrhyth
<i>Ögon</i>	
mindre vanliga	konjunktival hyperemi, torra ögon
sällsynta	synrubbing
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>	
mindre vanliga	Vertigo
<i>Hjärtasjukdomar</i>	
mindre vanliga	myokardinfarkt, angina pectoris, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi
sällsynta	akut myokardinfarkt, sinusbradykardi, palpitationer
<i>Vaskulära sjukdomar</i>	
mindre vanliga	hypertoni, blodvallning
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>	
mindre vanliga	dyspné, hosta, epistaxis, irritation i svalg
sällsynta	rinorré
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	diarré
vanliga	kräkningar, illamående, buksmärta, förhöjd amylasnivå i blod, dyspepsi, uppspänd buk, flatulens
mindre vanliga	pankreatit, gastrit, gastroesofagal refluxsjukdom, aftös stomatit, ulkning, muntorrhet, bukobehag, förstoppning, förhöjd lipasnivå, rapning, oral dysestesi
sällsynta	stomatit, hematemes, keilit, torra läppar, beläggning på tungan
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	förhöjt ALAT
mindre vanliga	hepatit, cytolytisk hepatit, hepatisk steatos, hepatomegali, förhöjd transaminasnivå, förhöjt ASAT, förhöjd bilirubinnivå i blod, förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod, förhöjd nivå av gamma-glutamyltransferas
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	
vanliga	utslag (inkluderande makulära, makulopapulösa, papulösa, erytematösa och kliande utslag), klåda

mindre vanliga	angioödem, generaliserade utslag, allergisk dermatit, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidros, nattliga svettningar, alopeci, akne, torr hud, nagelpigmentering
sällsynta	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatit, seborroisk dermatit, hudförändringar, xeroderma
ingen känd frekvens	toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	myalgi, osteonekros, muskelkramper, muskelsvaghet, artralgi, extremitetssmärta, osteoporos, förhöjd kreatinfosfokinasnivå i blod
sällsynta	muskelstelhet, artrit, ledstelhet
<i>Njur och urinvägssjukdomar</i>	
mindre vanliga	akut njursvikt, njursvikt, nefrolitiasis, förhöjd kreatininnivå i blod, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri
sällsynta	minskat renalt kreatininclearance
sällsynta	kristallnefropati <sup>§</sup>
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>	
mindre vanliga	erektil dysfunktion, gynekomasti
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	
vanliga	asteni, trötthet
mindre vanliga	feber, bröstsmärta, perifera ödem, olustkänsla, värmekänsla, irritabilitet, smärta
sällsynta	frossbrytningar, onormal känsla, xeros

<sup>§</sup> biverkning identifierad efter marknadsintroduktion. Enligt riktlinjen för produktresuméer ("Guideline on Summary of Product Characteristics, revision 2, September 2009") bestämdes frekvensen av denna biverkning efter marknadsintroduktion enligt "Regeln om tre".

#### *Biverkningar observerade med darunavir/kobicistat hos vuxna patienter*

MedDRA organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Immunsystemsjukdomar</i>	
vanliga	(läkemedels)överkänslighet
mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	anorexi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hyperlipidemi
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	
vanliga	onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mycket vanliga	Huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	diarré, illamående

vanliga	kräkningar, buksmärta, uppspänd buk, dyspepsi, flatulens, förhöjda pankreasenzym
mindre vanliga	akut pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	förhöjd nivå av leverenzym
mindre vanliga	hepatit*, cytolytisk hepatit*
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	
mycket vanliga	utslag (inkluderande makulära, makulopapulösa, papulösa, erytematösa, kliande utslag, generaliserade utslag och allergisk dermatit)
vanliga	angioödem, klåda, urtikaria
sällsynta	läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom*, Stevens-Johnsons syndrom*
ingen känd frekvens	toxisk epidermal nekrolys*, akut generaliserad exantematös pustulos*
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
vanliga	myalgi
mindre vanliga	osteonekros*
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>	
sällsynta	kristallnefropati* <sup>§</sup>
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>	
mindre vanliga	gynekomasti*
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	
vanliga	trötthet
mindre vanliga	Asteni
<i>Utredningar</i>	
vanliga	förhöjt blodkreatinin

\* dessa biverkningar har inte rapporterats i kliniska prövningar med darunavir/kobicistat men har noterats med behandling med darunavir/ritonavir och kan även förväntas med darunavir/kobicistat

§ biverkning identifierad efter marknadsintroduktion. Enligt riktlinjen för produktresuméer ("Guideline on Summary of Product Characteristics, revision 2, September 2009") bestämdes frekvensen av denna biverkning efter marknadsintroduktion enligt "Regeln om tre".

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Utslag*

I kliniska prövningar var utslag oftast av lindrig till måttlig grad, uppträdde ofta inom de första fyra veckornas behandling och försvann under fortsatt behandling. Vid kraftiga hudutslag se varningarna i avsnitt 4.4. I en enarmad studie som undersökte darunavir 800 mg en gång dagligen i kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen och andra antiretrovirala läkemedel avbröt 2,2 % av patienterna behandlingen på grund av utslag.

Under det kliniska utvecklingsprogrammet för raltegravir till behandlingserfarna patienter sågs utslag, oavsett orsak, oftare med regimer som innehöll PREZISTA/ritonavir + raltegravir jämfört med dem som innehöll PREZISTA/ritonavir utan raltegravir eller raltegravir utan PREZISTA/ritonavir. Utslag som prövaren bedömde såsom läkemedelsrelaterade förekom i jämförbara frekvenser. De exponeringsjusterade frekvenserna för utslag (av alla orsaker) var 10,9; 4,2 respektive 3,8 per 100 patientår; för läkemedelsrelaterade utslag var de 2,4; 1,1 respektive 2,3 per 100 patientår. De

utslag som sågs i de kliniska studierna var lindriga till måttliga och ledde ej till någon utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

#### *Muskuloskeletala avvikelser*

Ökat CK, myalgi, myosit och i sällsynta fall, rabdomyolys har rapporterats vid användningen av proteashämmare, speciellt i kombination med NRTI-preparat.

Fall av osteonekros har rapporterats, särskilt hos patienter med allmänt kända riskfaktorer, avancerad HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

#### *Blödning hos hemofilipatienter*

Det har förekommit rapporter om ökad spontanblödning hos patienter med hemofili som får antiretrovirala proteashämmare (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Säkerhetsutvärderingen för PREZISTA med ritonavir hos pediatrika patienter är baserad på en 48-veckorsanalys av säkerhetsdata från tre fas II-studier. Följande patientpopulationer utvärderades (se avsnitt 5.1):

- 80 ART-erfarna HIV-1-infekterade pediatrika patienter från 6 till 17 år som vägde minst 20 kg som behandlades med PREZISTA tabletter tillsammans med lågdos ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.
- 21 ART-erfarna HIV-1-infekterade pediatrika patienter från 3 till < 6 år som vägde 10 kg till < 20 kg (16 deltagare vägde från 15 kg till < 20 kg) som behandlades med PREZISTA oral suspension tillsammans med lågdos ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel
- 12 ART-naiva HIV-infekterade pediatrika patienter från 12 till 17 år och som vägde minst 40 kg vilka fick PREZISTA tabletter med lågdos ritonavir en gång dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.1).

Säkerhetsprofilen hos dessa pediatrika patienter var totalt sett jämförbar med den som observerats i den vuxna populationen.

Säkerhetsutvärderingen för PREZISTA med kobicistat hos pediatrika patienter utfördes hos ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år som vägde minst 40 kg under den kliniska prövningen GS-US-216-0128 (behandlingserfarna, virologiskt suppresserade, N=7). Säkerhetsanalyser av denna studie hos ungdomar visade inga nya säkerhetsproblem jämfört med den kända säkerhetsprofilen för darunavir och kobicistat hos vuxna försökspersoner.

#### Andra speciella populationer

##### *Patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller hepatit C-virus*

Bland 1 968 behandlingserfarna patienter som fått PREZISTA och ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hade 236 patienter en samtidig infektion med hepatit B eller C. Förhöjda transaminaser vid baseline och transaminasstegring under behandling var vanligare bland co-infekterade patienter (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Erfarenhet av akut överdos med PREZISTA samadministrerat med kobicistat eller lågdos ritonavir hos människa är begränsad. Engångsdoser om upp till 3 200 mg darunavir som oral lösning ensamt och upp till 1 600 mg av tablettformuleringen av darunavir i kombination med ritonavir har administrerats till friska frivilliga utan oönskade symtomatiska effekter.

Det finns ingen specifik antidot att tillgå. Behandling av överdos av PREZISTA består av allmänna stödjande åtgärder inklusive grundläggande observation av patientens kliniska status. Eftersom darunavir i hög grad är proteinbundet är det mindre sannolikt att dialys är av värde för avlägsnande av den aktiva substansen.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05AE10.

#### Verkningsmekanism

Darunavir är en hämmare av dimeriseringen av och den katalytiska aktiviteten hos HIV-1-proteaset ( $K_D$  är  $4,5 \times 10^{-12} M$ ). Det hämmar selektivt delningen av HIV-kodade Gag-Pol polyproteiner i virusinfekterade celler och förhindrar därmed bildandet av fullt utvecklade infektiösa viruspartiklar.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir uppvisar aktivitet mot laboriestammar och kliniska isolat av HIV-1 och laboriestammar av HIV-2 i akut infekterade T-cellsinjurer, humana mononukleära celler från perifert blod och humana monocyter/makrofager med medianvärden för  $EC_{50}$  mellan 1,2 och 8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml). Darunavir uppvisar antiviral aktivitet *in vitro* mot ett brett spektrum av HIV-1-grupp M (A, B, C, D, E, F, G) och grupp O primära isolat med  $EC_{50}$ -värden mellan < 0,1 och 4,3 nM.

Dessa  $EC_{50}$ -värden ligger väl under koncentrationsintervallet för 50 % cellulär toxicitet på 87  $\mu M$  till > 100  $\mu M$ .

#### Resistens

*In vitro*-selektionen av darunavirresistent virus från vildtyps HIV-1 var långsam (> 3 år). Selekterade virus kunde inte växa i närvaro av darunavirkoncentrationer över 400 nM. Virus selekterade under dessa förhållanden och som uppvisade nedsatt känslighet för darunavir (intervall: 23–50-faldig) innehöll 2 till 4 aminosyrasubstitutioner i proteasgenen. Nedsatt känslighet mot darunavir hos uppkomna virus i urvalsexperimentet kunde inte förklaras med uppkomsten av dessa proteasmutationer.

Kliniska data från ART-erfarna patienter (*TITAN*-studien och poolad analys av studierna *POWER 1*, *2* och *3* samt *DUET 1* och *2*) visade att virologiskt svar på PREZISTA administrerat tillsammans med lågdos ritonavir minskade när 3 eller fler DRV-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M,

T74P, L76V, I84V och L89V) förelåg vid baseline eller när dessa mutationer utvecklades under behandling.

Ökning av baseline darunavir fold change i EC<sub>50</sub> (FC) var förknippad med ett minskat virologiskt svar. En nedre och övre klinisk cut-off på 10 och 40 identifierades. Isolat med baseline FC ≤ 10 är känsliga; isolat med FC > 10 till 40 har nedsatt känslighet; isolat med FC > 40 är resistent (se Kliniska resultat).

Virus som isolerats från patienter behandlade med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen med virologisk reboundsvikt och som var känsliga för tipranavir vid baseline, var fortsatt känsliga för tipranavir efter behandling i de allra flesta fall.

De lägsta frekvenserna för resistensutveckling mot HIV-virus är observerade hos ART-naiva patienter som behandlas för första gången med darunavir i kombination med annan ART.

Tabellen nedan visar utvecklingen av HIV-1-proteasmutationer och förlust av känslighet för proteashämmare (PI) vid virologisk svikt vid endpoint i studierna *ARTEMIS*, *ODIN* och *TITAN*.

	ARTEMIS Vecka 192	ODIN Vecka 48		TITAN Vecka 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg två gångar dagligen N=296	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg två gångar dagligen N=298
Totalt antal med virologisk svikt <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 %)
Försökspersoner som aldrig uppvisade respons	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint-genotyper som utvecklar mutationer <sup>b</sup> vid endpoint, n/N				
Primära (major) PI-mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI-RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint fenotyper som visar förlust av känslighet för PI vid endpoint jämfört 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 censurerad algorithm baserad på HIV-1 RNA < 50 kopior/ml, med undantag för *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopior/ml)

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

Låga frekvenser för utveckling av resistent HIV-1-virus observerades hos ART-naiva patienter som behandlades för första gången med darunavir/kobicistat en gång dagligen i kombination med andra ART, och hos ART-erfarna patienter utan darunavir-RAMs som fick darunavir/kobicistat i kombination med andra ART. I tabellen nedan visas utvecklingen av HIV-1-proteasmutationer och resistens mot proteashämmare (PI) vid virologisk svikt vid endpoint i studien GS-US-216-130.

GS-US-216-130 Vecka 48		
	Behandlingsnaiva darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen N=295	Behandlingserfarna darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen N=18
Antal försökspersoner med virologisk svikt <sup>a</sup> och genotypdata som utvecklar mutationer <sup>b</sup> vid endpoint, n/N		
Primära (major) PI-mutationer	0/8	1/7
PI-RAMs	2/8	1/7
Antal försökspersoner med virologisk svikt <sup>a</sup> och fenotypdata som visar resistens mot PIs vid endpoint <sup>c</sup> , n/N		
HIV-PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Virologisk svikt definierades som: aldrig hämmad: bekräftad minskning av HIV-1 RNA med  $< 1 \log_{10}$  jämfört med baseline och  $\geq 50$  kopior/ml vecka 8; rebound: HIV-1 RNA  $< 50$  kopior/ml följt av bekräftad HIV-1 RNA till  $\geq 400$  kopior/ml eller bekräftad ökning av  $> 1 \log_{10}$  HIV-1 RNA från nadir; avbrott med HIV-1 RNA  $\geq 400$  kopior/ml vid senaste besöket

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

<sup>c</sup> I GS-US-216-130 var fenotyp vid baseline inte tillgänglig

### Korsresistens

Darunavir FC var mindre än 10 för 90 % av 3 309 kliniska isolat resistent mot amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir och/eller tipranavir vilket visar att virus som är resistent mot flertalet proteashämmare förblir känsliga för darunavir.

I de fall med virologisk svikt som sågs i ARTEMIS-studien observerades ingen korsresistens med andra proteashämmare.

I de fall med virologisk svikt som sågs i GS-US-216-130-studien observerades ingen korsresistens med andra HIV-proteashämmare.

### Kliniska resultat

Den farmakokinetiska förstärkningseffekten av kobicistat på darunavir har utvärderats i en fas I-studie på friska försökspersoner som fick 800 mg darunavir med antingen kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg en gång dagligen. Farmakokinetiska parametrar vid steady state för darunavir var jämförbara vid boostering med kobicistat jämfört med ritonavir. För information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

### Vuxna patienter

#### Effekten av darunavir 800 mg en gång dagligen administrerat tillsammans med 150 mg kobicistat en gång dagligen hos ART-naiva och ART-erfarna patienter

GS-US-216-130 är en enarmad, öppen, fas-III-studie som utvärderade farmakokinetik, säkerhet, tolerans och effekt av darunavir med kobicistat hos 313 HIV-1-infekterade vuxna patienter (295 behandlingsnaiva och 18 behandlingserfarna). Dessa patienter fick darunavir 800 mg en gång dagligen i kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen med en prövarvald bakgrundsbehandling som bestod av 2 aktiva NRTI.

HIV-1-infekterade patienter som var lämpliga för den här studien hade en genotyp vid screening som inte visade några darunavir-RAMs och HIV-1 RNA i plasma  $\geq 1 000$  kopior/ml. I tabellen nedan visas effektdata från 48-veckorsanalysen i GS-US-216-130-studien:

	GS-US-216-130
--	---------------



Resultat vecka 48	Behandlingsnaiva darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen+ OBR N=295	Behandlingserfarna darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen + OBR N=18	Alla patienter darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen. + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Medel förändring av HIV-1 RNA log från baseline (log <sub>10</sub> kopior/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Medel förändring av CD4+ cellantal från baseline <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Beräknat enligt TLOVR-algoritmen

<sup>b</sup> Last Observation Carried Forward analys

Effekten av PREZISTA 800 mg en gång dagligen samadministrerat med 100 mg ritonavir en gång dagligen hos ART-naiva patienter

Bevis för klinisk effekt av PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen baseras på analyser av 192-veckorsdata från den randomiserade, kontrollerade, öppna fas III-studien ARTEMIS på antiretroviralt behandlingsnaiva HIV-1-infekterade patienter, vilken jämförde PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen med lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (givet två gånger dagligen eller en gång dagligen). Båda behandlingsarmarna använde en fast bakgrundsbehandling bestående av tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen och emtricitabin 200 mg en gång dagligen.

Nedanstående tabell visar effektdata från 48-och 96-veckorsanalyserna av ARTEMIS-studien:

ARTEMIS						
Resultat	Vecka 48 <sup>a</sup>			Vecka 96 <sup>b</sup>		
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg dagligen N=346	Behandlings differens (95 % CI på differensen)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg dagligen N=346	Behandlings differens (95 % CI på differensen)
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>c</sup> Alla patienter	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Med baseline-HIV-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Med baseline-HIV-RNA ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Med baseline-CD4+-cellantal < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Med baseline-CD4+-cellantal ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Medianförändring av CD4+-cellantal från baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

- <sup>a</sup> Data baserat på analyser vid vecka 48  
<sup>b</sup> Data baserat på analyser vid vecka 96  
<sup>c</sup> Beräknat enligt TLOVR-algoritmen  
<sup>d</sup> Baserat på normalapproximation av skillnaden i % svar  
<sup>e</sup> Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0

Non-inferiority i virologiskt svar på behandlingen med PREZISTA/ritonavir, definierat som procentandel patienter med HIV-1 RNA i plasma < 50 kopior/ml, visades (med den fördefinierade marginalen på 12% för non-inferiority) för både ITT (Intent-To-Treat)- och OP (On Protocol)-populationerna i 48-veckorsanalysen. Dessa resultat bekräftades i analyserna av data efter 96 veckors behandling i ARTEMIS-studien. Dessa resultat upprätthölls upp till 192 veckors behandling i ARTEMIS-studien.

Effekten av PREZISTA 600 mg två gånger dagligen samadministrerat med 100 mg ritonavir två gånger dagligen hos ART-erfarna patienter

Bevis för den kliniska effekten av PREZISTA samadministrerat med ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) hos ART-erfarna patienter är baserade på 96-veckorsanalysen av fas III-prövningen TITAN hos ART-erfarna lopinavir-naiva patienter, på analyser av 48-veckors fas III-prövningen ODIN hos ART-erfarna patienter utan DRV-RAMs, och på analyser av 96-veckorsdata från fas IIb-prövningarna POWER 1 och 2 hos ART-erfarna patienter med höggradig resistens mot proteashämmare.

I TITAN, som är en randomiserad, kontrollerad, öppen fas III-prövning, jämförs PREZISTA administrerat tillsammans med ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med lopinavir/ritonavir (400/100 mg två gånger dagligen) hos ART-erfarna, lopinavir-naiva HIV-1-infekterade vuxna patienter. Båda behandlingsarmarna använde OBR (Optimised Background Regimen) bestående av minst 2 antiretrovirala medel (NRTI med eller utan NNRTI).

Nedanstående tabell visar effektdata från 48-veckorsanalysen av TITAN-prövningen.

Resultat	TITAN		
	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen + OBR N=297	Behandlingsdifferens (95 % CI för differensen)
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Medianförändring av CD4+ cellsantal från baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

- <sup>a</sup> Beräknat enligt TLOVR-algoritmen  
<sup>b</sup> Baserat på normalapproximation av skillnaden i % svar  
<sup>c</sup> NC=F

Non-inferiority i virologiskt svar på behandling med PREZISTA/ritonavir vid 48 veckor, definierat som procentandel patienter med plasma HIV-1 RNA < 400 kopior/ml och < 50 kopior/ml visades (med den fördefinierade marginalen på 12 % för non-inferiority) för både ITT- och OP-populationerna. Dessa resultat bekräftades i analysen av data vid 96 veckors behandling i TITAN-studien. 60,4 % av patienterna i PREZISTA/ritonavir-armen hade HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 96 jämfört med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen [skillnad: 5,2 %, 95 % CI (-2,8; 13,1)].

ODIN är en randomiserad, öppen fas III-studie som jämför PREZISTA/ritonavir 800/100-mg en gång dagligen med PREZISTA/ritonavir 600/100-mg två gånger dagligen hos ART-erfarna HIV-1-infekterade patienter, som i undersökning av genotypresistens inte visat på förekomst av DRV-RAMs (dvs V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) och som hade HIV-1 RNA > 1000 kopior/ml. Effektanalys är baserad på 48 veckors behandling (se tabell nedan). I båda armarna användes en optimerad bakgrundsregim (OBR) med ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Resultat	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen+ OBR N=296	Behandlingskillnad (95 % CI för differensen)
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Med baseline HIV-1 RNA (kopior/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ cellantal (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med HIV-1-subtyp			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Annan <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Medel förändring av CD4+ cellantal från baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Beräkning enligt algoritmen TLOVR

<sup>b</sup> Baserat på normal approximering av skillnader i % svar

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

<sup>d</sup> Skillnad i medeltal

<sup>e</sup> Last Observation Carried Forward analys

Efter 48 veckors behandling med PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen visade sig det virologiska svaret, definierat som andelen patienter med plasma HIV-1 RNA nivå < 50 kopior/ml, inte vara sämre (vid den i förväg definierade för non-inferioritymarginalen på 12 %) än PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen för både ITT- och OP-populationer.

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen till ART-erfarna patienter bör inte användas till patienter med en eller flera mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopior/ml eller CD4 + cellantal < 100 celler x 10<sup>6</sup>/l (se avsnitt 4.2 och 4.4). Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra HIV-1-subtyper än B.

**POWER 1 och POWER 2** är randomiserade, kontrollerade studier, som jämför PREZISTA administrerat tillsammans med ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med en kontrollgrupp som erhåller en av prövaren utvald PI-regim hos HIV-1-infekterade patienter som tidigare sviktat vid behandling med minst 1 proteashämmare. En OBR bestående av minst 2 NRTI-preparat med eller utan enfuvirtid (ENF) användes i båda prövningarna.

Tabellen nedan visar effektdata för 48-veckors- och 96-veckorsanalyser från de poolade prövningarna **POWER 1** och **POWER 2**.

POWER 1 and POWER 2 poolade data						
Resultat	Vecka 48			Vecka 96		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen n=131	Kontroll n=124	Behandlings- skillnad	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen n=131	Kontroll n=124	Behandlings- skillnad
HIV-RNA < 50 kopior/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>

Medelförändring av CD4+ cellantal från baseline (x10 <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> Beräkning enligt algoritmen TLOVR

<sup>b</sup> Last Observation Carried Forward-analys

<sup>c</sup> 95 % konfidensintervall

Analys av data från 96 veckors behandling i *POWER*-studierna visade bibehållen antiviral effekt och immunologisk nytta.

Av de 59 patienter som svarade med full virussuppression (< 50 kopior/ml) vecka 48, uppvisade 47 av dessa (80 %) fortfarande fullt svar på behandlingen vecka 96.

#### *Baseline genotyp eller fenotyp och virologiskt behandlingssvar*

Baselinegenotyp och darunavir FC (ändring av känslighet i förhållande till referens) var en prediktiv faktor för virologiskt svar.

*Andel (%) patienter med behandlingssvar (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 24) med PREZISTA och ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) i förhållande till genotypisk resistens vid baseline<sup>a</sup> och baseline darunavir FC och användning av enfuvirtid (ENF): As-treated-analys av POWER- och DUET-studierna.*

Svar (HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 24) %, n/N	Antal mutationer vid baseline <sup>a</sup>				Baseline darunavir FC <sup>b</sup>			
	Alla intervall	0-2	3	≥ 4	Alla intervall	≤ 10	10-40	> 40
Samtliga patienter	45 % 455/1014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Patienter utan ENF/på nytt behandlade med 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 med ENF för första gången <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 mutationer från listan över mutationer som förknippas med ett nedsatt svar på PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)

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

<sup>c</sup> "Patienter utan ENF/på nytt behandlade med ENF" är patienter som inte använde ENF eller som använde ENF men inte för första gången

<sup>d</sup> "Patienter med ENF för första gången<sup>d</sup>" är patienter som aldrig tidigare använt ENF.

### Pediatriiska patienter

#### Effekt av PREZISTA med ritonavir hos pediatriiska patienter

##### ART-erfarna pediatriiska patienter från 6 till < 18 år och som väger minst 20 kg

**DELPHI** är en öppen fas II-studie som utvärderar farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt av PREZISTA/lågdos av ritonavir hos 80 ART-erfarna HIV-1-infekterade pediatriiska patienter mellan 6 och 17 år som vägde minst 20 kg. Dessa patienter fick PREZISTA/ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2 för rekommenderade doser per kg kroppsvikt). Virologiskt svar definierades som en minskning av plasma HIV-1 RNA med minst 1,0 log<sub>10</sub> jämfört med baseline.

I studien tilläts patienter som riskerade att sluta med behandling på grund av intolerans mot ritonavir oral lösning (t.ex. avsmak) att byta till kapselformuleringen. Av de 44 patienter som tog ritonavir oral

lösning bytte 27 till 100 mg kapsel och överskred därmed den viktbaseade ritonavirdosen utan att några förändringar i säkerhet observerades.

DELPHI	
<i>Resultat vecka 48</i>	PREZISTA/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
CD4+ cellantal medelförändring från baseline <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Beräkning enligt algoritmen TLOVR

<sup>b</sup> Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0

Enligt ”TLOVR non-virologic failure censored algorithm” uppvisade 24 (30,0 %) av patienterna virologisk svikt. Av dessa var 17 (21,3 %) patienter rebounders och 7 (8,8 %) patienter var non-responders.

#### ART-erfarna pediatrika patienter från 3 till < 6 år

Farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt för PREZISTA/ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel hos 21 ART-erfarna HIV-1-infekterade pediatrika patienter mellan 3 och < 6 år som vägde 10 kg till < 20 kg utvärderades i en öppen fas II-studie, **ARIEL**. Patienterna fick en viktbasead behandlingsregim med dosering två gånger dagligen; patienter som vägde 10 kg till < 15 kg fick darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg två gånger dagligen och patienter som vägde 15 kg till < 20 kg fick darunavir/ritonavir 375/50 mg två gånger dagligen. Vid vecka 48 utvärderades det virologiska svaret, definierat såsom andelen patienter med en bekräftad virusnivå i plasma < 50 HIV-1 RNA kopior/ml, hos 16 pediatrika patienter 15 kg till < 20 kg och 5 pediatrika patienter 10 kg till < 15 kg som fick PREZISTA/ritonavir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 4.2 för dosrekommendationer per kroppsvikt).

ARIEL		
<i>Resultat vecka 48</i>	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg till < 15 kg N=5	15 kg till < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	80,0 % (4)	81,3 % (13)
Förändring av CD4+ procent från baseline <sup>b</sup>	4	4
Medelförändring av antal CD4+-celler från baseline <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Beräkning enligt TLOVR-algoritmen

<sup>b</sup> NC=F

Effektdata för pediatrika patienter under 15 kg är begränsade och ingen doseringsrekommendation kan ges.

#### ART-naiva pediatrika patienter från 12 till < 18 år och som väger minst 40 kg

**DIONE** är en öppen, fas II-studie som utvärderar farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt för PREZISTA i kombination med lågdos ritonavir hos 12 ART-naiva HIV-1-infekterade pediatrika patienter i åldern 12 till yngre än 18 år och som väger minst 40 kg. Dessa patienter fick PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Virologiskt svar definierades som en minskning av HIV-1 RNA virusnivå i plasma med minst 1,0 log<sub>10</sub> jämfört med baseline.

DIONE	
<i>Resultat vecka 48</i>	PREZISTA/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	83,3 % (10)
Förändring av CD4+ procent från baseline <sup>b</sup>	14
Medelförändring av antal CD4+-celler från baseline <sup>b</sup>	221

≥ 1,0 log <sub>10</sub> minskning av virusnivå i plasma från baseline	100 %
---	-------

<sup>a</sup> Beräkning enligt TLOVR-algoritmen.

<sup>b</sup> Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0.

### Effekt av PREZISTA med kobicistat hos pediatrika patienter

I den öppna fas II/III-prövningen GS-US-216-0128 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik för darunavir 800 mg och kobicistat 150 mg (administrerade som separata tabletter) och minst 2 NRTI-preparat hos 7 HIV-1-infekterade, behandlingserfarna, virologiskt suppresserade ungdomar som vägde minst 40 kg. Patienterna stod på en stabil antiretroviral behandling (under minst 3 månader) som bestod av darunavir administrerat med ritonavir kombinerat med 2 NRTI-preparat. De bytte från ritonavir till kobicistat 150 mg en gång dagligen och fortsatte med darunavir (N=7) och 2 NRTI-preparat.

<b>Virologiskt svar hos ART-erfarna, virologiskt suppresserade ungdomar vid vecka 48</b>	
GS-US-216-0128	
Parametrar vid vecka 48	Darunavir/kobicistat + minst 2 NRTI-preparat (N=7)
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml per FDA:s snapshot-metod	85,7 % (6)
CD4+ procent medianförändring från baseline <sup>a</sup>	-6,1 %
CD4+ cellantal medianförändring från baseline <sup>a</sup>	-342 celler/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Ingen imputation (observerade data).

### *Graviditet och postpartum*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen eller 800/100 mg en gång dagligen) i kombination med en bakgrundsbehandling utvärderades i en klinisk studie med 36 gravida kvinnor (18 i varje grupp) under den andra och tredje trimestern och postpartum. Virologiskt svar kvarstod i båda grupperna under hela studieperioden. Ingen överföring från mor till barn inträffade hos barn födda av de 31 patienter som kvarstod på antiretroviral behandling till och med förlossningen. Inga nya, kliniskt relevanta fynd sågs jämfört med den kända säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir hos HIV-1-infekterade vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

De farmakokinetiska egenskaperna för darunavir, administrerat tillsammans med kobicistat eller ritonavir, har utvärderats hos friska vuxna frivilliga och hos HIV-1-infekterade patienter. Exponering för darunavir var högre hos HIV-1-infekterade patienter än hos friska försökspersoner. Den ökade exponeringen för darunavir hos HIV-1-infekterade patienter jämfört med friska frivilliga kan förklaras med de högre halterna av surt  $\alpha_1$ -glykoprotein (AAG) hos HIV-1-infekterade patienter, vilket leder till högre darunavirbindning till plasma-AAG och därmed till högre plasmakoncentrationer.

Darunavir metaboliseras primärt via CYP3A. Kobicistat och ritonavir hämmar CYP3A och ökar därmed avsevärt plasmakoncentrationerna av darunavir.

För information om farmakokinetiska egenskaper för kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

### Absorption

Darunavir absorberades snabbt efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration av darunavir i närvaro av låg dos ritonavir nås i allmänhet inom 2,5–4,0 timmar.

Den absoluta orala biotillgängligheten för en engångsdos om 600 mg darunavir ensamt var cirka 37 % och ökade till cirka 82 % i närvaro av 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Den totala farmakokinetiska förstärkningseffekten med ritonavir var en cirka 14-faldig ökning av den systemiska

exponeringen för darunavir när en engångsdos om 600 mg darunavir gavs oralt i kombination med 100 mg ritonavir två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

Vid administrering utan mat är den relativa biotillgängligheten av darunavir i närvaro av kobicistat eller låg dos ritonavir lägre jämfört med vid intag av mat. PREZISTA tabletter ska således tas med kobicistat eller ritonavir och med mat. Typen av mat påverkar inte exponeringen för darunavir.

#### Distribution

Darunavir är till cirka 95 % bundet till plasmaprotein. Darunavir binder primärt till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein i plasma.

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen för darunavir ensamt  $88,1 \pm 59,0$  l (medelvärde  $\pm$  SD) och ökade till  $131 \pm 49,9$  l (medelvärde  $\pm$  SD) vid samadministrering med 100 mg ritonavir två gånger dagligen.

#### Metabolism

*In vitro*-försök med humana levermikrosomer indikerar att darunavir primärt genomgår oxidativ metabolism. Darunavir metaboliseras i stor utsträckning via det hepatiska CYP-systemet och nästan uteslutande av isoenzym CYP3A4. En  $^{14}\text{C}$ -darunavirprövning på friska frivilliga visade att en majoritet av radioaktiviteten i plasma efter en engångsdos om 400/100 mg darunavir och ritonavir kunde hänföras till den aktiva modersubstansen. Minst 3 oxidativa metaboliter av darunavir har identifierats hos människa. Alla visade aktivitet som var minst 10-faldigt lägre än aktiviteten av darunavir mot HIV av vildtyp.

#### Eliminering

Efter en oral dos om 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -darunavir med ritonavir kunde cirka 79,5 % respektive 13,9 % av den administrerade dosen  $^{14}\text{C}$ -darunavir återfinnas i faeces respektive urin. Oförändrat darunavir stod för cirka 41,2 % och 7,7 % av den administrerade dosen i faeces respektive urin. Den terminala elimineringshalveringstiden för darunavir var cirka 15 timmar i kombination med ritonavir. Intravenös clearance av darunavir ensamt (150 mg) och i närvaro av låg dos ritonavir var 32,8 l/timme respektive 5,9 l/timme.

#### Speciella populationer

##### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget två gånger dagligen hos 74 behandlingserfarna barn mellan 6 och 17 år och som vägde minst 20 kg visade att de använda viktbaserade doserna av PREZISTA/ritonavir gav en exponering för darunavir som motsvarade exponeringen hos vuxna som behandlades med PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget två gånger dagligen hos 14 behandlingserfarna pediatrika patienter mellan 3 och < 6 år som vägde minst 15 kg till < 20 kg visade att viktbaserade doseringar ledde till en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick PREZISTA/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget en gång dagligen hos 12 ART-naiva pediatrika patienter mellan 12 och < 18 år och som vägde minst 40 kg visade att PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen resulterade i en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen. Därför kan samma dagliga dos användas för behandlingserfarna ungdomar mellan 12 och < 18 år och som väger minst 40 kg utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs)\* och som har plasma HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.2).

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

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget en gång dagligen hos 10 behandlingserfarna pediatrika patienter mellan 3 till < 6 år och som vägde minst 14 kg till < 20 kg

visade att viktbaserade doseringar resulterade i en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick PREZISTA/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Dessutom bekräftade farmakokinetisk modellering och simulering av darunavirexponering hos pediatrika patienter mellan 3 till < 18 år de darunavirexponeringar som observerats i kliniska studier och gjorde det möjligt att identifiera de viktbaserade doseringarna av PREZISTA/ritonavir en gång dagligen till pediatrika patienter som väger minst 15 kg som är antingen ART-naiva eller behandlingserfarna pediatrika patienter utan DRV-RAMs\* och som har plasma HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.2).

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

Farmakokinetiken för darunavir 800 mg administrerat samtidigt med kobicistat 150 mg hos pediatrika patienter har studerats på 7 ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år som vägde minst 40 kg i studie GS-US-216-0128. Geometrisk genomsnittlig exponering hos ungdomar ( $AUC_{\tau}$ ) var likartad för darunavir och ökade med 19 % för kobicistat jämfört med exponeringar som uppnåddes hos vuxna som fick darunavir 800 mg administrerat samtidigt med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0130. Den skillnad som observerades för kobicistat ansågs inte vara kliniskt relevant.

	<b>Vuxna i studie GS-US-216-0130, vecka 24 (referens)<sup>a</sup> medelvärde (%CV) GLSM</b>	<b>Ungdomar i studie GS-US-216-0128, dag 10 (test)<sup>b</sup> medelvärde (%CV) GLSM</b>	<b>GLSM-kvot (90 % KI) (test/referens)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>DRV PK-parameter</b>			
$AUC_{\tau}$ (h,ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>KOBI PK-parameter</b>			
$AUC_{\tau}$ (h,ng/ml) <sup>d</sup>	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>a</sup> Vecka 24 intensiva PK-data från försökspersoner som fick DRV 800 mg + KOBI 150 mg.

<sup>b</sup> Dag 10 intensiva PK-data från försökspersoner som fick DRV 800 mg + KOBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 för  $AUC_{\tau}$  och  $C_{\tau}$ .

<sup>d</sup> Koncentration före dos (0 timmar) användes som surrogat för koncentration vid 24 timmar i syfte att uppskatta  $AUC_{\tau}$  och  $C_{\tau}$  i studie GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 och N=5 för GLSM för  $C_{\tau}$  i studie GS-US-216-0130 respektive studie GS-US-216-0128.

### Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys av data från HIV-infekterade patienter visade att farmakokinetiken för darunavir inte avsevärt skiljer sig inom det åldersintervall (18 till 75 år) från det som utvärderats hos HIV-infekterade patienter (n=12, ålder  $\geq 65$ ) (se avsnitt 4.4). Endast begränsade data var dock tillgängliga för patienter över 65 år.

### Kön

En populationsfarmakokinetisk analys visade en någon högre exponering för darunavir (16,8 %) hos kvinnor infekterade med HIV jämfört med män. Skillnaden är inte kliniskt relevant.



### Nedsatt njurfunktion

Resultaten från en massbalansstudie med  $^{14}\text{C}$ -darunavir och ritonavir visade att cirka 7,7 % av den administrerade dosen darunavir utsöndras oförändrad i urinen.

Även om darunavir inte har studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, visade den populationsfarmakokinetiska analysen att darunavirs farmakokinetik inte påverkades signifikant hos HIV-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl mellan 30 och 60 ml/min, n=20) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Nedsatt leverfunktion

Darunavir metaboliseras och elimineras primärt via levern. I en flerdosstudie med PREZISTA och ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen, sågs att de totala plasmakoncentrationerna av darunavir hos personer med lätt (Child-Pugh klass A, n=8) och måttlig (Child-Pugh klass B, n=8) nedsatt leverfunktion var jämförbara med dem hos friska försökspersoner. Koncentrationerna av obundet darunavir var dock ungefär 55 % (Child-Pugh klass A) respektive 100 % (Child-Pugh klass B) högre. Den kliniska relevansen för denna ökning är okänd, och PREZISTA ska därför användas med försiktighet. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på darunavirs farmakokinetik har ännu inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

### Graviditet och postpartum

Exponeringen för totalt darunavir och ritonavir efter intag av darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen och darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen som en del av en antiretroviral behandling var i allmänhet lägre under graviditet jämfört med postpartum. De farmakokinetiska parametrarna för obundet (dvs. aktivt) darunavir var mindre reducerade under graviditet jämfört med postpartum på grund av en ökning av den obundna fraktionen av darunavir under graviditet jämfört med postpartum.

<b>Farmakokinetiska resultat för totalt darunavir efter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum</b>			
<b>Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Graviditetens andra trimester (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Graviditetens tredje trimester (n=12)</b>	<b>Postpartum (6-12 veckor) (n=12)</b>
$C_{\max}$ , ng/ml	4 668 $\pm$ 1 097	5 328 $\pm$ 1 631	6 659 $\pm$ 2 364
$AUC_{12h}$ , ng.h/ml	39 370 $\pm$ 9 597	45 880 $\pm$ 17 360	56 890 $\pm$ 26 340
$C_{\min}$ , ng/ml	1 922 $\pm$ 825	2 661 $\pm$ 1 269	2 851 $\pm$ 2 216

<sup>a</sup> n=11 för  $AUC_{12h}$

<b>Farmakokinetiska resultat för totalt darunavir efter administrering av darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum</b>			
<b>Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde <math>\pm</math> SD)</b>	<b>Graviditetens andra trimester (n=17)</b>	<b>Graviditetens tredje trimester (n=15)</b>	<b>Postpartum (6-12 veckor) (n=16)</b>
$C_{\max}$ , ng/ml	4 964 $\pm$ 1 505	5 132 $\pm$ 1 198	7 310 $\pm$ 1 704
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	62 289 $\pm$ 16 234	61 112 $\pm$ 13 790	92 116 $\pm$ 29 241
$C_{\min}$ , ng/ml	1 248 $\pm$ 542	1 075 $\pm$ 594	1 473 $\pm$ 1 141

Hos kvinnor som fick darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividella värden för totalt darunavir  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12h}$  och  $C_{\min}$  28 %, 26 % respektive 26 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12h}$  och  $C_{\min}$  18 % respektive 16 % lägre och 2 % högre jämfört med postpartum.

Hos kvinnor som fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividella värden för totalt darunavir  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{\min}$  33 %, 33 % respektive 33 % lägre jämfört med postpartum.

31 % respektive 30 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  29 %, 32 % respektive 50 % lägre jämfört med postpartum.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen under graviditet leder till låg exponering för darunavir. Hos kvinnor som fick darunavir/kobicistat under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividella värden för totalt darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  49 %, 56 % respektive 92 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  37 %, 50 % respektive 89 % lägre jämfört med postpartum. Den obundna fraktionen minskade också kraftigt, inklusive cirka 90 % minskning av  $C_{min}$ -nivåerna. Huvudorsaken till dessa låga exponeringar är en tydlig minskning av kobicistatexponeringen som en konsekvens av graviditetsassocierad enzyminduktion (se nedan).

<b>Farmakokinetiska resultat för totalt darunavir efter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum</b>			
<b>Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde ± SD)</b>	<b>Graviditetens andra trimester (n=7)</b>	<b>Graviditetens tredje trimester (n=6)</b>	<b>Postpartum (6-12 veckor) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Exponeringen för kobicistat var lägre under graviditet, vilket kan leda till suboptimal boostring med darunavir. Under graviditetens andra trimester var kobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  50 %, 63 % respektive 83 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var kobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  27 %, 49 % respektive 83 % lägre jämfört med postpartum.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på djur har utförts med exponeringar upp till kliniska exponeringsnivåer med darunavir ensamt på mus, råtta och hund, och i kombination med ritonavir på råtta och hund.

Toxikologiska studier med upprepade doser på mus, råtta och hund visade endast begränsade effekter av behandling med darunavir. Hos gnagare identifierades målorganen som hematopoetiska systemet, blodkoaguleringsystemet, lever och tyreoida. En varierande men begränsad minskning av röda blodkroppsp parametrar observerades, samt ökad aktiverad partiell tromboplastintid.

Förändringar observerades i lever (hepatocyt hypertrofi, vakuolisering, ökning av leverenzymer) och tyreoida (follikulär hypertrofi). Hos råtta gav kombinationen darunavir och ritonavir upphov till en mindre ökning av effekten på röda blodkroppsp parametrar, lever och tyreoida och ökad förekomst av fibrosöar i pankreas (endast hos hanråttor) jämfört med behandling med darunavir ensamt. Hos hund identifierades ingen betydande toxicitet eller speciella målorgan upp till exponeringar motsvarande klinisk exponering vid den rekommenderade dosen.

I en studie på råtta var antalet corpora lutea och implantationer lägre vid förekomst av maternell toxicitet. I övrigt sågs inga effekter på parning eller fertilitet vid behandling med darunavir upp till 1 000 mg/kg/dag och exponeringsnivåer under ( $AUC$  – 0,5-faldig) den kliniskt rekommenderade dosen hos människa. Upp till samma dosnivåer sågs ingen teratogenicitet med darunavir varken i råtta eller kanin vid behandling ensamt eller i mus vid behandling i kombination med ritonavir. Exponeringsnivåerna var lägre än de vid den rekommenderade kliniska dosen hos människa. I studier av pre- och postnatal utveckling på råttor orsakade darunavir med och utan ritonavir en övergående reduktion av kroppsviktökning på avkomman före avvänjning och en mindre fördröjning av öppning av ögon och öron observerades. Darunavir i kombination med ritonavir ledde till att färre rättvalpar uppvisade reaktion på oväntade yttre stimuli den 15 lakteringsdagen och till en minskad överlevnad under laktation. Dessa effekter kan vara sekundära till rättvalpars exponering för den aktiva substansen via mjölk och/eller maternell toxicitet. Efter avvänjning påverkades inga funktioner av darunavir givet ensamt eller i kombination med ritonavir. Hos ungråttor som fick darunavir fram till levnadsdag

23-26, sågs en ökad mortalitet, med konvulsioner hos några djur. Mellan levnadsdag 5 och 11 var exponeringen i plasma, lever och hjärna betydligt högre än hos vuxna råttor efter att motsvarande dos i mg/kg givits. Efter levnadsdag 23 var exponeringen jämförbar med den hos vuxna råttor. Den högre exponeringen var troligen åtminstone delvis beroende av att unga djur har omogna läkemedelsnedbrytande leverenzymmer. Ingen behandlingsrelaterad mortalitet sågs hos ungråttor doserade med 1 000 mg/kg darunavir (singeldos) på levnadsdag 26 eller 500 mg/kg (upprepade doser) från levnadsdag 23 till 50. Exponerings- och toxicitetsprofilerna var jämförbara med de som setts hos vuxna råttor.

På grund av osäkerhet kring graden av utveckling av den mänskliga blod-hjärnbarriären och leverenzymmer, ska PREZISTA/lågdos ritonavir inte användas till barn under 3 år.

Darunavir utvärderades med avseende på karcinogen potential genom administrering via oral sondmätning till möss och råttor i upp till 104 veckor. Dygnsdoser på 150, 450 respektive 1 000 mg/kg gavs till möss, och doser på 50, 150 respektive 500 mg/kg gavs till råttor. Dosrelaterade ökning av förekomsten av hepatocellulära adenom och karcinom observerades hos han- och hondjur av båda arterna. Follikelcellsadenom i tyreoidea observerades hos hanråttor. Administrering av darunavir gav inte upphov till någon statistiskt signifikant ökning av förekomsten av någon annan benign eller malign tumörtyp hos möss eller råttor. De levercells- och tyreoideatumörer som observerats hos gnagare anses vara av begränsad relevans för människa. Upprepad administrering av darunavir till råttor orsakade hepatisk mikrosomal enzyminduktion och ökad eliminering av tyreoideahormon, vilket gör råttor men inte människor predisponerade för tyreoideatumörer. Vid de högsta testade doserna låg de systemiska exponeringarna (baserat på AUC) för darunavir hos mus på mellan 0,4 och 0,7 gånger dem som observerats hos människa i rekommenderade terapeutiska doser. Motsvarande siffror för råttor var mellan 0,7 och 1 gånger.

Efter 2 års administrering av darunavir, vid samma exponering som hos människa eller lägre, observerades njurförändringar hos möss (nefros) och råttor (kronisk progressiv nefropati).

Darunavir uppvisade ingen mutagenicitet eller gentoxicitet i ett batteri av analyser *in vitro* och *in vivo*, däribland bakteriell omvänd mutation (Ames), kromosomavvikelser i humana lymfocyter samt mikrokärntest på mus *in vivo*.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hydroxietylcellulosa  
Mikrokristallin cellulosa  
Karmellosnatrium  
Citronsyramonohydrat  
Sukralos  
Arom med smak av jordgubb/grädde  
Maskeringsarom  
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)  
Saltsyra (för pH-justering)  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Undvik exponering för alltför stark värme.

Förvaras i originalförpackningen.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bärnstensfärgad flerdosflaska av glas för 200 ml suspension med en polypropenförslutning med LDPE-mellanlägg, förpackad tillsammans med en 6 ml oral doseringspipett med 0,2 ml-gradering. Flaskhalsen är fylld med en insats av lågdensitetspolyeten (LDPE) för doseringspipetten.

PREZISTA oral suspension finns tillgänglig i förpackningsstorleken en flaska.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Skaka flaskan kraftigt före varje dos. Den medföljande orala doseringspipetten får inte användas till några andra läkemedel.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/380/006

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12 februari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 19 september 2013

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11/2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.