

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PREZISTA 75 mg filmdragerade tabletter
PREZISTA 150 mg filmdragerade tabletter
PREZISTA 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

PREZISTA 75 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg darunavir (som etanolat).

PREZISTA 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg darunavir (som etanolat).

PREZISTA 600 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg darunavir (som etanolat).

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller högst 2,750 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

PREZISTA 75 mg filmdragerade tabletter

Filmdragerad tablett.

Vit oval 9,2 mm tablett med ”75” präglat på ena sidan och ”TMC” på den andra sidan.

PREZISTA 150 mg filmdragerade tabletter

Filmdragerad tablett.

Vit oval 13,7 mm tablett med ”150” präglat på ena sidan och ”TMC” på den andra sidan.

PREZISTA 600 mg filmdragerade tabletter

Filmdragerad tablett.

Orange oval 21,1 mm tablett med ”600MG” präglat på ena sidan och ”TMC” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

PREZISTA administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av patienter med humant immunbristvirus (HIV-1)-infektion (se avsnitt 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg och 600 mg tabletter kan användas för att uppnå passande doseringar (se avsnitt 4.2):

- För behandling av HIV-1-infektion hos patienter med erfarenhet av antiretroviral behandling (ART-erfarna) vuxna patienter, inklusive de höggradigt behandlingserfarna.
- För behandling av HIV-1-infektion hos pediatrika patienter från 3 års ålder och som väger minst 15 kg.

Vid beslut att påbörja behandling med PREZISTA och 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 rådats att inte ändra doseringen, doseringsformen eller avbryta behandlingen utan att diskutera med sin läkare.

Dosering

PREZISTA måste alltid ges oralt tillsammans med lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Innan behandling med PREZISTA sätts in ska således produktresumén för ritonavir studeras.

PREZISTA finns även som oral suspension för användning till patienter som inte kan svälja PREZISTA tabletter (se produktresumén för PREZISTA oral suspension).

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. PREZISTA 75 mg, 150 mg och 600 mg tabletter kan användas för att uppnå regimen 600 mg två gånger dagligen.

Användningen av 75 mg och 150 mg tabletter för att uppnå den rekommenderade dosen är lämplig när det finns en risk för överkänslighet mot särskilda färgämnen eller svårigheter att svälja 600 mg tabletter.

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

För doseringsrekommendationer till ART-naiva patienter se produktresumén för PREZISTA 400 mg och 800 mg tabletter.

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

Den viktbaserade dosen av PREZISTA och ritonavir till pediatrika patienter visas i tabellen nedan.

Rekommenderad dos för behandlingsnaiva pediatrika patienter (3–17 år) med PREZISTA tabletter och ritonavir^a	
Kroppsvikt (kg)	Dos (en gång dagligen tillsammans med föda)
≥ 15 kg- < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gång dagligen
≥ 30 kg- < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gång dagligen
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gång dagligen

^a ritonavir oral lösning: 80 mg/ml

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 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 ≥ 100 celler x 10⁶/l.

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

Den viktbaserade dosen av PREZISTA och ritonavir till pediatrika patienter visas i tabellen nedan. Den rekommenderade dosen PREZISTA med lågdos ritonavir ska inte överskrida den rekommenderade dosen för vuxna (600/100 mg två gånger dagligen eller 800/100 mg en gång dagligen).

Rekommenderad dos för behandlingserfarna pediatrika patienter (3-17 år) med PREZISTA tabletter och ritonavir^a		
Kroppsvikt (kg)	Dos (en gång dagligen med föda)	Dos (två gånger dagligen med föda)
≥ 15 kg - < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir ^a

	ritonavir en gång dagligen	två gånger dagligen
≥ 30 kg - < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gång dagligen	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir ^a två gånger dagligen
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir en gång dagligen	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir två gånger dagligen

^a ritonavir oral lösning: 80 mg/ml

För ART-erfarna pediatrika patienter rekommenderas HIV genotyptestning. Om HIV genotyptestning inte är möjlig rekommenderas emellertid dosering av PREZISTA/ritonavir en gång dagligen till pediatrika patienter som är behandlingsnaiva för HIV-proteashämmare och dosering två gånger dagligen rekommenderas till patienter som är erfarna av behandling med HIV-proteashämmare.

Användning av endast 75 mg och 150 mg tabletter eller 100 mg/ml oral suspension för att uppnå rekommenderad dos av PREZISTA kan vara lämplig när det finns en möjlig överkänslighet mot särskilda färgämnen.

Råd om glömda doser

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.

Denna anvisning är baserad på halveringstiden för darunavir som är 15 timmar i närvaro av ritonavir, och det rekommenderade dosintervallet på cirka 12 timmar.

Om en patient kräks inom 4 timmar efter intag av läkemedlet ska en till dos av PREZISTA med 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 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 patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

PREZISTA/ritonavir ska inte användas till barn som väger under 15 kg eftersom dosen för denna population inte har fastställts för ett tillräckligt antal patienter (se avsnitt 5.1). PREZISTA/ritonavir ska inte användas av barn under 3 år på grund av säkerhetsskäl (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Den viktbaserade doseringen av PREZISTA och ritonavir finns i tabellerna ovan.

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).

Administreringssätt

Patienter bör instrueras att ta PREZISTA tillsammans med 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).

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.

Kombinationen av starka CYP3A-inducerare såsom rifampicin och PREZISTA tillsammans med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med naturpreparat som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av PREZISTA och lågdos ritonavir med aktiva substanser vars metabolism till stor del är beroende av CYP3A och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser. 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, pimoqid, 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 lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.2). Därför måste produktresumén för ritonavir konsulteras innan behandling med PREZISTA sätts in.

En ökning av dosen ritonavir jämfört med den som rekommenderas i avsnitt 4.2 påverkade inte signifikant koncentrationerna av darunavir. Ritonavirdosen bör inte ändras.

Darunavir binder i huvudsak till surt α_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 α_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 ≥ 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 pediatrika 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).

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 (n=3 063) för darunavir/ritonavir 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 ska omedelbart avbrytas om tecken och symptom 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 eosinifili.

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 (n=3 063) med darunavir/ritonavir 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/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/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/ritonavir, ska uppehåll eller avbrytande av behandling omedelbart övervägas.

Patienter med andra samtidigt 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).

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 rådas 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 utförts med lägre doser av darunavir än den rekommenderade. Effekten på samtidigt administrerade läkemedel kan därför underskattas och klinisk monitorering av säkerheten kan vara nödvändig. För fullständig information om interaktioner med andra läkemedel, se avsnitt 4.5.

Efavirenz i kombination med boosterad PREZISTA en gång dagligen 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 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 600 mg tabletter innehåller para-orange (E110) som kan orsaka en allergisk reaktion.

PREZISTA 75 mg, 150 mg och 600 mg tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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 med 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/ritonavir och 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).

PREZISTA 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. PREZISTA får således bara användas i kombination med lågdos ritonavir som 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 substanser (t.ex. dabigatranetexilat, digoxin, statiner och bosentan, se interaktionstabellen nedan).

Läkemedel som påverkar exponeringen för darunavir/ritonavir

Darunavir och ritonavir metaboliseras via CYP3A. Läkemedel som inducerar CYP3A-aktivitet skulle kunna förväntas öka clearance av darunavir och ritonavir och leda till lägre plasmakoncentrationer av darunavir och ritonavir (t ex rifampicin, Johannesört, lopinavir). Samtidig administrering av darunavir och ritonavir och andra läkemedel som hämmar CYP3A kan minska clearance av darunavir och ritonavir och kan leda till ökade plasmakoncentrationer av darunavir och ritonavir (t ex indinavir, azolantimykotika såsom klotrimazol). Dessa interaktioner beskrivs i interaktionstabellen nedan.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan PREZISTA/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").

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

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
HIV-ANTIRETROVIRALA MEDEL		
<i>Integrashämmare</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22 % dolutegravir C _{24h} \downarrow 38 % dolutegravir C _{max} \downarrow 11 % darunavir \leftrightarrow * * Användning av jämförelse mellan studier mot historiska farmakokinetiska data	PREZISTA administrerad med lågdos ritonavir 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. Kombinationen PREZISTA/lågdos ritonavir och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.

Nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC ↓ 9 % didanosin C _{min} ND didanosin C _{max} ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Kombinationen PREZISTA/lågdos ritonavir och didanosin kan användas utan dosjusteringar. Didanosin administreras på fastande mage, dvs. 1 timme före eller 2 timmar efter PREZISTA/lågdos ritonavir givet med mat.
Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen [‡]	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C _{min} ↑ 37 % tenofovir C _{max} ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C _{min} ↑ 24 % #darunavir C _{max} ↑ 16 % (↑ tenofovir p.g.a. effekt på MDR-1-transport i njurtubuli)	Kontroll av njurfunktion kan vara indicerat när PREZISTA/lågdos ritonavir ges i kombination med tenofovirdisoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofoviralafenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning av PREZISTA med lågdos ritonavir.
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 PREZISTA/lågdos ritonavir.	PREZISTA/lågdos ritonavir kan användas med dessa NRTI-preparat utan dosjustering.
Icke-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C _{min} ↑ 17 % efavirenz C _{max} ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↓ 31 % #darunavir C _{max} ↓ 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 _{min} 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).
Etravirin 100 mg två gånger dagligen	Etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C _{min} ↓ 49 % etravirin C _{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	PREZISTA administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och etravirin 200 mg två gånger dagligen kan användas utan dosjusteringar.
Nevirapin 200 mg två gånger dagligen	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C _{min} ↑ 47 % nevirapin C _{max} ↑ 18 % #darunavir: koncentrationer överensstämde med historiska data. (↑ nevirapin p.g.a. CYP3A-hämning)	Kombinationen PREZISTA/lågdos ritonavir kan användas med nevirapin utan dosjusteringar.

Rilpivirin 150 mg en gång dagligen	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔	PREZISTA administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och rilpivirin kan användas utan dosjusteringar.
HIV-Proteashämmare (PI) – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir[†]		
Atazanavir 300 mg en gång dagligen	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52 % atazanavir C _{max} ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ 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. 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.	Atazanavir kan användas med PREZISTA/lågdos ritonavir utan dosjusteringar.
Indinavir 800 mg två gånger dagligen	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C _{min} ↑ 125 % indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C _{min} ↑ 44 % #darunavir C _{max} ↑ 11 % Indinavir: jämförelse av indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen mot indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg två gånger dagligen. 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.	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.
Saquinavir 1000 mg två gånger dagligen	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C _{min} ↓ 42 % #darunavir C _{max} ↓ 17 % saquinavir AUC ↓ 6 % saquinavir C _{min} ↓ 18 % saquinavir C _{max} ↓ 6 % Saquinavir: jämförelse av saquinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen mot saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg två gånger dagligen. 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.	PREZISTA/lågdos ritonavir bör inte kombineras med saquinavir.

HIV-Proteashämmare (PI) - med samtidig administrering av lågdos ritonavir[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C _{min} ↑ 23 % lopinavir C _{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % [‡] darunavir C _{min} ↓ 51 % [‡] darunavir C _{max} ↓ 21 % [‡]	På grund av en 40 %-ig minskning av exponeringen (AUC) för darunavir har lämpliga doser vid denna kombination inte fastställts. Samtidig användning av PREZISTA/lågdos ritonavir och kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13 % lopinavir C _{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C _{min} ↓ 55 % darunavir C _{max} ↓ 21 % [‡] baserat på icke dosnormaliserade värden	
CCR5-ANTAGONISTER		
Maraviroc 150 mg två gånger dagligen	maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129 % darunavir-, ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data.	Dosen av maraviroc bör vara 150 mg två gånger dagligen när det administreras tillsammans med PREZISTA och en låg dos av ritonavir.
α1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas PREZISTA öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av PREZISTA med lågdos ritonavir och alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Ej studerat. Metabolismen för alfentanil medieras via CYP3A och kan som sådan hämmas av PREZISTA administrerat med lågdos ritonavir	Samtidig användning med PREZISTA och lågdos ritonavir kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression.
MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon	Ej studerat. PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationer av dessa antiarytmika. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)	Försiktighet ska iakttas och om möjligt rekommenderas kontroll av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering av PREZISTA och lågdos ritonavir.
Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		PREZISTA administrerad med lågdos ritonavir och amiodaron, bepidil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg singeldos	digoxin AUC ↑ 61 % digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 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 darunavir/ritonavir. Digoxindosen ska titreras noggrant för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms.

ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↑ 57 % klaritromycin C _{min} ↑ 174 % klaritromycin C _{max} ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↑ 1 % #darunavir C _{max} ↓ 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 PREZISTA/lågdos ritonavir. För patienter med nedsatt njurfunktion se produktresumén för klaritromycin för rekommenderad dos.
ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL		
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 _{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C _{max} ↑ 22 %	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.
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 darunavir och lågdos ritonavir.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin kombineras med PREZISTA/lågdos ritonavir.
ANTIPILEPTIKA		
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.

Karbamazepin 200 mg två gånger dagligen	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C _{min} ↑ 54 % karbamazepin C _{max} ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15 % darunavir C _{max} ↔	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 behandlingsvar. Baserat på de resultat man får kan karbamazepindosen behöva minskas med 25 % till 50 % i närvaro av PREZISTA/lågdos ritonavir.
Klonazepam	Ej studerat. Samtidig administrering av boostad PREZISTA med klonazepam kan öka koncentrationerna av klonazepam. (CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostad PREZISTA med klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen Sertralin 50 mg en gång dagligen Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	paroxetin AUC ↓ 39 % paroxetin C _{min} ↓ 37 % paroxetin C _{max} ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C _{min} ↓ 49 % sertralin C _{max} ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6 % #darunavir C _{max} ↔ Samtidig användning av PREZISTA administrerat med lågdos ritonavir och dessa antidepressiva kan öka koncentrationerna av det antidepressiva läkemedlet. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)	Om antidepressiva administreras samtidigt med PREZISTA och lågdos ritonavir 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 PREZISTA och lågdos ritonavir kontrolleras avseende antidepressivt svar. Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av PREZISTA med lågdos ritonavir och dessa antidepressiva och en dosjustering av det antidepressiva läkemedlet kan vara nödvändig.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ej studerat.	Samtidig administrering av domperidon med boostad PREZISTA är kontraindicerad.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ej studerat. Ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. (induktion av CYP450 enzymer)	Vorikonazol ska inte administreras med PREZISTA/lågdos ritonavir om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.

Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ej studerat. PREZISTA kan öka plasmakoncentrationerna av antimykotika och posakonazol, isavukonazol, itraconazol 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 itraconazol inte överstiga 200 mg.
Klotrimazol	Ej studerat. Samtidig systemisk användning av klotrimazol och darunavir som administreras samtidigt med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller klotrimazol. darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (baserat på en populationsfarmakokinetisk modell)	
MEDEL MOT GIKT		
Kolkicin	Ej studerat. Samtidig användning av kolkicin med darunavir och lågdos ritonavir 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 PREZISTA/lågdos ritonavir är nödvändig. Kolkicin och PREZISTA/med lågdos ritonavir är kontraindicerat för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).
ANTIMALARIAMEDEL		
Artemeter/ lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C _{min} ↑ 126 % lumefantrin C _{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13 % darunavir C _{max} ↔	Kombinationen av PREZISTA och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar; beroende på den ökade exponeringen för lumefantrin ska dock kombinationen användas med försiktighet.
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
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 PREZISTA tillsammans med lågdos ritonavir rekommenderas inte. Kombinationen av rifampicin och PREZISTA tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

<p>Rifabutin 150 mg en gång varannan dag</p>	<p>rifabutin AUC^{**} ↑ 55 % rifabutin C_{min}^{**} ↑ ND rifabutin C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C_{min} ↑ 68 % darunavir C_{max} ↑ 39 % ^{**} 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-desacetylrifabutin. Dessutom ökade AUC för summan av de aktiva delarna av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl) 1,6 gånger, medan C_{max} 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 av PREZISTA 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. Baserat på säkerhetsprofilen för PREZISTA/ritonavir motiverar denna ökning av exponeringen för darunavir i närvaro av rifabutin inte någon dosjustering av PREZISTA/ritonavir. Baserat på farmakokinetisk modellering är denna dosreduktion på 75 % även applicerbar om patienter får rifabutin i andra doser än 300 mg/dag.</p>
CYTOSTATIKA		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</p> <p>Everolimus Irinotekan</p>	<p>Ej studerat. PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa cytostatika. (CYP3A-hämning)</p>	<p>Koncentrationer av dessa läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering av PREZISTA med lågdos ritonavir. 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 PREZISTA och lågdos ritonavir.</p> <p>Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och PREZISTA administrerad med lågdos ritonavir rekommenderas inte.</p>
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
<p>Kvetiapin</p>	<p>Ej studerat. PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa antipsykotika. (CYP3A-hämning).</p>	<p>Samtidig administrering av PREZISTA med lågdos ritonavir och kvetiapin är kontraindicerad eftersom det kan öka kvetiapinrelaterad toxicitet. Ökade koncentrationer av kvetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).</p>

Perfenazin Risperidon Tioridazin	Ej studerat. PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- och/eller P-gp-hämning)	En dossänkning kan krävas för dessa läkemedel när de administreras samtidigt med PREZISTA och lågdos ritonavir.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Samtidig administrering av PREZISTA med lågdos ritonavir och lurasidon, pimozid eller sertindol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
BETABLOCKERARE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ej studerat. PREZISTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av PREZISTA och betablockerare. En lägre dos av betablockeraren bör övervägas.
KALCIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ej studerat. PREZISTA/lågdos ritonavir 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 PREZISTA/lågdos ritonavir.
KORTIKOSTEROIDER		
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 PREZISTA och lågdos ritonavir, vilket leder till reducerade serumkoncentrationer av kortisol.	Samtidig användning av PREZISTA med lågdos ritonavir och kortikosteroider (alla administreringsvägar) 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 PREZISTA/lågdos ritonavir.

ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och PREZISTA tillsammans med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av bosentan. Bosentan förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller dess farmakokinetiska förstärkare. (CYP3A-hämning)	Vid samtidig administrering med PREZISTA och lågdos ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan följas.
DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A-proteashämmare		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA med lågdos ritonavir kan öka exponeringen för grazoprevir. (CYP3A- och OATP1B-hämning)	Samtidig användning av PREZISTA med lågdos ritonavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindierad (se avsnitt 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Baserat på teoretiska överväganden kan bostrad PREZISTA öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera bostrad PREZISTA med glekaprevir/pibrentasvir.
NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ej studerat. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och ritonavir (CYP450-induktion).	PREZISTA och lågdos ritonavir 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.
HMG CO-A REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin	Ej studerat. Lovastatin och simvastatin förväntas ha tydligt förhöjda plasmakoncentrationer när de administreras med PREZISTA och lågdos ritonavir. (CYP3A4-hämning)	Ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och lovastatin kan förorsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av PREZISTA/lågdos ritonavir med lovastatin och simvastatin är således kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↑ 3-4 faldig atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 faldig atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 faldig # darunavir/ritonavir	När administrering av atorvastatin med PREZISTA/lågdos ritonavir 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 % [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63 % [¶] en upp till 5-faldig ökning observerades hos en begränsad undergrupp patienter.	När administrering av pravastatin med PREZISTA/lågdos ritonavir 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 % rosuvastatin C _{max} ↑ 144 % baserat på publicerade data med darunavir/ritonavir	När administrering av rosuvastatin med PREZISTA/lågdos ritonavir krävs, bör startdosen av rosuvastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas.
ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL		
Lomitapid	Baserat på teoretiska överväganden förväntas boosterad PREZISTA öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	PREZISTA/lågdos ritonavir kan administreras samtidigt med H ₂ -receptorantagonister utan dosjusteringar.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Ej studerat. Exponeringen för dessa immunsuppressiva medel ökar vid samtidig administrering med PREZISTA/lågdos ritonavir. (CYP3A-hämning)	Terapeutisk läkemedelskontroll av immunsuppressiva medel måste utföras vid samtidig administrering. Samtidig användning av everolimus och PREZISTA administrerat med lågdos ritonavir rekommenderas inte
BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION		
Salmeterol	Ej studerat. Samtidig användning av salmeterol och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av salmeterol.	Samtidig användning av salmeterol och PREZISTA/lågdos ritonavir rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till ökad risk för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, innefattande QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi.
NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE		
Metadon individuell dos mellan 55 mg och 150 mg en gång dagligen	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 15 % R(-) metadon C _{max} ↓ 24 %	Det krävs ingen dosjustering av metadon när samtidig administrering med PREZISTA/ritonavir påbörjas. På grund av att ritonavir inducerar metabolismen kan emellertid en ökad metadondos 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 _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C _{max} ↑ 36 % naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} ND naloxon C _{max} ↔	Den kliniska relevansen av ökningen av de farmakokinetiska parametrarna för norbuprenorfin har inte fastställts. Förmodligen krävs ingen dosjustering för buprenorfin vid samtidig administrering med PREZISTA/ritonavir, 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.
ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL		
Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg en gång dagligen) Etinylestradiol Noretisteron 35 µg/1 mg en gång dagligen	Ej studerat med darunavir/ritonavir. etinylestradiol AUC ↓ 44 % ^β etinylestradiol C _{min} ↓ 62 % ^β etinylestradiol C _{max} ↓ 32 % ^β noretisteron AUC ↓ 14 % ^β noretisteron C _{min} ↓ 30 % ^β noretisteron C _{max} ↔ ^β ^β med darunavir/ritonavir	När PREZISTA administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av risken för hyperkalemi. Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras med PREZISTA/lågdos ritonavir. Patienter som använder östrogener som hormonersättningsbehandling bör kontrolleras kliniskt avseende tecken på östrogenbrist.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloxegol	Ej studerat.	Samtidig administrering av boostrad PREZISTA och naloxegol är kontraindicerad.
FOSFODIESTERASER, TYP 5 (PDE5) –HÄMMARE		
För behandling av erektil dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaktionsstudie [#] 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 med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av andra PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med PREZISTA/lågdos ritonavir ska ske med försiktighet. Om samtidig användning av PREZISTA/lågdos ritonavir 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.

-
- # 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. (fos)amprenavir 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.

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 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 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.

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 eosinofilantal
<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, viktminskning, viktökning, hyperglykemi, insulinresistens, sänkt nivå av HDL (high density lipoprotein), ökad aptit, polydipsi, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blod
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	
vanliga	sömlöshet
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, somnia
sällsynta	synkope, kramp, ageusi, störd sömnrhythm
<i>Ögon</i>	
mindre vanliga	konjunktival hyperemi, torra ögon
sällsynta	synrubbning
<i>Sjukdomar i öron och balansorgan</i>	
mindre vanliga	vertigo

<i>Hjärtsjukdomar</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 fosfat 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>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	myalgi, osteonekros, muskeltkramp, 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 [§]
<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

§ 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.

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 hemofilpatienter

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

Pediatriisk population

Säkerhetsutvärderingen hos pediatriiska 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 pediatriiska 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 pediatriiska 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-1-infekterade pediatriiska 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 pediatriiska patienter var totalt sett jämförbar med den som observerats i den vuxna populationen.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenhet av akut överdos med PREZISTA samadministrerat med 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 ogynnsamma 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 laboriöstammar och kliniska isolat av HIV-1 och laboriöstammar av HIV-2 i akut infekterade T-cellslinjer, 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 μM 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_{50} (FC) var förknippad med ett minskat virologiskt svar. En nedre och övre klinisk cut-off på 10 och 40 identifierades. Isolat med baseline $FC \leq 10$ 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 ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebounders	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
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 ^b 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

^a TLOVR non-VF censurerad algorithm baserad på HIV-1 RNA < 50 kopior/ml, med undantag för *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopior/ml)

^b IAS-USA-listan

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.

Kliniska resultat

Vuxna patienter

För resultat av kliniska prövningar hos ART-naiva vuxna patienter, hänvisas till produktresumén för PREZISTA 400 mg och 800 mg tabletter eller 100 mg/ml oral suspension.

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.

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

^a Beräknat enligt TLOVR-algoritmen

^b Baserat på normalapproximation av skillnaden i % svar

^c 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 genotyppersistens 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	Behandlingsskillnad (95 % CI för differensen)
HIV-1 RNA < 50 kopior/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
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 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med HIV-1-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 ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Medel förändring av CD4+ cellantal från baseline (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Beräkning enligt algoritmen TLOVR

^b Baserat på normal approximering av skillnader i % svar

^c Subtyper A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF och CRF06_CPX

^d Skillnad i medeltal

^e 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 $\geq 100\,000$ kopior/ml eller CD4 + cellantal < 100 celler $\times 10^6/l$ (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 ^a	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) ^c	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0) ^c
Medelförändring av CD4+ cellantal från baseline ($\times 10^6/l$) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Beräkning enligt algoritmen TLOVR

^b Last Observation Carried Forward-analys

^c 95 % konfidensintervall

Analyser 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^a 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 ^a				Baseline darunavir FC ^b			
	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 ^c	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Patienter med ENF för första gången ^d	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

^a 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)

^b fold change in EC₅₀

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

^d "Patienter med ENF för första gången^d" är patienter som aldrig tidigare använt ENF.

Pediatrika patienter

För kliniska studieresultat hos ART-naiva pediatrika patienter 12 till 17 år, se produktresumén för PREZISTA 400 mg och 800 mg tabletter eller PREZISTA 100 mg/ml oral suspension.

ART-erfarna pediatrika 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 pediatrika 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 log₁₀ 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 viktbaseerade ritonavirdosen utan att några förändringar i säkerhet observerades.

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

^a Beräkning enligt algoritmen TLOVR

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

^a Beräkning enligt TLOVR-algoritmen

^b NC=F

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

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 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 α_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. Ritonavir hämmar CYP3A och ökar därmed avsevärt plasmakoncentrationerna av darunavir.

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 låg dos ritonavir 30 % lägre jämfört med vid intag av mat. PREZISTA tabletter ska således tas med 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 α_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}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 moderssubstansen. 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}C -darunavir med ritonavir kunde cirka 79,5 % respektive 13,9 % av den administrerade dosen ^{14}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 ≥ 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 ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se avsnitt 4.2).

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

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 ≥ 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}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.

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			
Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde \pm SD)	Graviditetens andra trimester (n=12)^a	Graviditetens tredje trimester (n=12)	Postpartum (6-12 veckor) (n=12)
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

^a n=11 för AUC_{12h}

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			
Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde ± SD)	Graviditetens andra trimester (n=17)	Graviditetens tredje trimester (n=15)	Postpartum (6-12 veckor) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC_{24h} , ng.h/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

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 %, 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.

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 leverenzym) 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 kroppsviktsökning på avkomman före avvänjning och en mindre fördröjning av öppning av ögon och öron observerades. Darunavir i kombination med ritonavir ledde till att färre råttvalpar uppvisade reaktion på oväntade yttre stimuli den 15 lakteringsdagen och till en minskad överlevnad under laktation. Dessa effekter kan vara sekundära till råttvalpars 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 leverenzym. 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 sonmatning 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 öknningar 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

PREZISTA 75 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kros повідon
Magnesiumstearat

Tablett, filmdragering

Poly(vinylalkohol) – delvis hydrolyserad
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk

PREZISTA 150 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kros повідon
Magnesiumstearat

Tablett, filmdragering

Poly(vinylalkohol) – delvis hydrolyserad
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk

PREZISTA 600 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Krospovidon
Magnesiumstearat

Tablett, filmdragering

Poly(vinylalkohol) – delvis hydrolyserad
Makrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talk
Para-orange (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PREZISTA 75 mg filmdragerade tabletter

Ogenomskinlig vit 160 ml plastburk (HDPE) innehållande 480 tabletter och med ett barnsäkert lock av polypropen (PP).
Förpackningsstorlek en burk.

PREZISTA 150 mg filmdragerade tabletter

Ogenomskinlig vit 160 ml plastburk (HDPE) innehållande 240 tabletter och med ett barnsäkert lock av polypropen (PP).
Förpackningsstorlek en burk.

PREZISTA 600 mg filmdragerade tabletter

Ogenomskinlig vit 160 ml plastburk (HDPE) innehållande 60 tabletter och med ett barnsäkert lock av polypropen (PP).
Förpackningsstorlek en burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

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

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

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

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>.