

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

PREZISTA 75 mg tabletter, filmdrasjerte  
PREZISTA 150 mg tabletter, filmdrasjerte  
PREZISTA 300 mg tabletter, filmdrasjerte  
PREZISTA 600 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter

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

### PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter

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

### PREZISTA 300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darunavir (som etanolat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 1,375 mg paraoransje FCF (E110).

### PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder maksimalt 2,750 mg paraoransje FCF (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

### PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, kapselformet 9,2 mm tablett, med "75" nedfelt på én side av tabletten og "TMC" på den andre siden.

### PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, 13,7 mm ovalt formet tablett, med "150" nedfelt på én side av tabletten og "TMC" på den andre siden.

### PREZISTA 300 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Oransje, 17,3 mm ovalt formet tablett, med "300MG" nedfelt på én side av tabletten og "TMC114" på den andre siden.

### PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Oransje, 21,1 mm ovalt formet tablett, med "600MG" nedfelt på én side av tabletten og "TMC" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå egnede doseringer (se pkt. 4.2):

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

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

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

### Dosering

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

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

#### *ART-erfarne voksne pasienter*

Anbefalt PREZISTA-dose er 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig, i forbindelse med måltid. PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 600 mg to ganger daglig.

Bruk av kun 75 mg og 150 mg tabletter for å oppnå den anbefalte dosen av PREZISTA hos voksne er hensiktsmessig når det er en mulighet for hypersensitivitet for spesifikke fargestoffer, eller problemer med å svelge 300 mg eller 600 mg tabletter.

#### *ART-naive voksne pasienter*

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

#### *ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg)*

Den vektbaserte dosen av PREZISTA og ritonavir hos pediatriske pasienter er gitt i tabellen under.

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

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

#### *ART-erfarne pediatriske pasienter (3 til 17 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg)*

Vanligvis anbefales PREZISTA to ganger daglig tatt sammen med ritonavir i forbindelse med et måltid.

Dosering én gang daglig av PREZISTA tatt sammen med ritonavir, i forbindelse med et måltid, kan benyttes hos pasienter med tidligere bruk av antiretrovirale legemidler, men uten

darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)\* og med plasma HIV-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$ .

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

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

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

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

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

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

#### *Råd ved glemte doser*

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

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

#### Spesielle grupper

##### *Eldre*

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

##### *Nedsatt leverfunksjon*

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

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

##### *Pediatrisk populasjon*

PREZISTA/ritonavir bør ikke brukes til barn med kroppsvekt under 15 kg da dosen for denne populasjonen ikke er fastslått hos et tilstrekkelig antall pasienter (se pkt. 5.1). PREZISTA/ritonavir bør

ikke brukes til barn yngre enn 3 år grunnet forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.4 og 5.3).

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

#### *Graviditet og postpartum*

Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir under graviditet og postpartum.

PREZISTA/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

#### Administrasjonsmåte

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

Samtidig bruk av rifampicin og PREZISTA med lavdose ritonavir (se pkt. 4.5).

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

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

Samtidig bruk av PREZISTA med lavdose ritonavir og virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance og som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimoqid, kvetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- triazolam, midazolam administrert oralt (for forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil - brukt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- dabigatran, tikagrelor (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

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

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

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

Darunavir binder seg hovedsakelig til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Denne proteinbindingen er konsentrasjonsavhengig og indikativ for metningsgrad av bindingen. Det kan derfor ikke utelukkes at det skjer en proteinfortrengning av legemidler som i høy grad er bundet til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein (se pkt. 4.5).

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

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

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

#### Pediatrisk populasjon

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

#### Graviditet

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

#### Eldre

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

#### Alvorlige hudreaksjoner

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

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

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

#### Levertoksisitet

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

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

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

### Pasienter med annen samtidig sykdom

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Pasienter med hemofili*

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

#### *Vekt og metabolske parametre*

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

### Osteonekrose

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

### Immunreaktiveringssyndrom

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

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

#### Legemiddelinteraksjoner

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

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

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

PREZISTA 300 mg tabletter og 600 mg tabletter inneholder paraoransje FCF (E110) som kan forårsake en allergisk reaksjon.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med ritonavir

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

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

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

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

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

Ritonavir hemmer transportproteinene P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3, og samtidig bruk av

substrater for disse transportproteinene kan medføre økte plasmakonsentrasjoner av disse forbindelsene (f.eks. dabigatraneteksilat, digoksin, statiner og bosentan, se interaksjonstabellen under).

### **Legemidler som påvirker darunavir-/ritonavireksponering**

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

### **Interaksjonstabell**

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

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

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

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



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

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

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

<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	klaritromycin AUC ↑ 57 % klaritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174 % klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 % #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % 14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med PREZISTA/ritonavir. (↑klaritromycin pga. CYP3A-hemming og mulig P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin gis samtidig med PREZISTA kombinert med lavdose ritonavir.  For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtale for klaritromycin vedrørende anbefalt dose.
<b>ANTIKOAGULANTIA/PLATEAGGREGASJONSHEMMERE</b>		
Apiksaban Edoksaban Rivaroksaban	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av PREZISTA og disse antikoagulantia kan øke konsentrasjoner av antikoagulanten, som kan medføre økt blødningsfare. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Bruk av PREZISTA gitt sammen med lav dose ritonavir og disse antikoagulantia er ikke anbefalt.
Dabigatran Tikagrelor	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA kan medføre betydelig økt eksponering av dabigatran eller tikagrelor.	Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og dabigatran eller tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).  Bruk av andre plateaggregasjonshekkere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med darunavir og lav dose ritonavir.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med PREZISTA og en lav dose ritonavir.
<b>ANTIEPILEPTIKA</b>		
Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker. (induksjon av CYP450 enzymer)	PREZISTA gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene.
Karbamazepin 200 mg to ganger daglig	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54 % karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % darunavir C <sub>max</sub> ↔	Dosejustering anbefales ikke for PREZISTA/ritonavir. Dersom det er behov for å kombinere PREZISTA/ritonavir og karbamazepin bør pasientene monitoreres for mulige karbamazepinrelaterte bivirkninger. Karbamazepinkonsentrasjonene bør monitoreres og dosen bør titreres for å oppnå adekvat respons. Basert på funnene kan det være nødvendig å redusere karbamazepindosen med 25 % til 50 % ved samtidig bruk av PREZISTA/ritonavir.
Klonazepam	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket PREZISTA og klonazepam kan øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og klonazepam.

<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<p>Paroksetin 20 mg én gang daglig</p> <p>Sertralin 50 mg én gang daglig</p> <p>Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon</p>	<p>paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C<sub>min</sub> ↓ 37 % paroksetin C<sub>max</sub> ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↔ #darunavir C<sub>max</sub> ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C<sub>min</sub> ↓ 49 % sertralin C<sub>max</sub> ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6 % #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med lav dose ritonavir og disse antidepressiva kan øke konsentrasjoner av antidepressivumet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)</p>	<p>Hvis antidepressiva gis samtidig med PREZISTA med lav dose ritonavir, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. I tillegg bør pasienter som står på en stabil dose av disse antidepressiva og som begynner behandling med PREZISTA med lav dose ritonavir monitoreres for antidepressiv respons.</p> <p>Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.</p>
<b>ANTIEMETIKA</b>		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket PREZISTA er kontraindisert.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Vorikonazol	Ikke undersøkt. Ritonavir kan senke vorikonazolplasmakonsentrasjoner. (induksjon av CYP450 enzymer)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med PREZISTA og en lav dose ritonavir bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
<p>Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol</p> <p>Klotrimazol</p>	<p>Ikke undersøkt. PREZISTA kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itraconazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)</p> <p>Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. Darunavir AUC<sub>24h</sub> ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)</p>	<p>Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itraconazoldosen ikke overstige 200 mg.</p>
<b>GIKTMIDLER</b>		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin, darunavir og en lavdose ritonavir kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med PREZISTA og en lav dose ritonavir er nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin sammen med PREZISTA og en lav dose ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter $C_{min}$ ↔ artemeter $C_{max}$ ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin $C_{min}$ ↔ dihydroartemisinin $C_{max}$ ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin $C_{min}$ ↑ 126 % lumefantrin $C_{max}$ ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 13 % darunavir $C_{max}$ ↔	Kombinasjonen av PREZISTA og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke inducere av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450 enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	Kombinasjon av rifapentin og PREZISTA gitt sammen med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.  Samtidig bruk av rifampicin og PREZISTA med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg én gang hver andre dag	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin $C_{min}$ ** ↑ ND rifabutin $C_{max}$ ** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir $C_{min}$ ↑ 68 % darunavir $C_{max}$ ↑ 39 % ** summen av de aktive delene av rifabutin (modersubstansen + 25- <i>O</i> -desacetylmetabolitten)  Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med PREZISTA/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25- <i>O</i> -desacetylrifabutin. Videre er AUC til begge de aktive delene av rifabutin (modersubstansen og 25- <i>O</i> -desacetylmetabolitten) økt med 1,6 ganger, mens $C_{max}$ forble sammenlignbar. Data for sammenligning med en dose på 150 mg én gang daglig som referansedose mangler.  (Rifabutin er en inducer og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når PREZISTA/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).	En dosereduksjon av rifabutin på 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg én gang hver andre dag) og økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som får kombinasjonen med PREZISTA gitt sammen med ritonavir. Ved eventuelle sikkerhetsproblemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av rifabutinkonsentrasjoner vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos HIV-smittede pasienter. Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til PREZISTA/ritonavir, rettfærdiggjør ikke denne økningen i darunavireksponeringen en dosejustering av PREZISTA/ritonavir. Ut fra farmakokinetikkmodeller er en dosereduksjon på 75 % også relevant for pasienter som får rifabutin i andre doser enn 300 mg/dag.

<b>ANTINEOPLASTISKE MIDLER</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Ikke undersøkt. PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antineoplastiske midlene. (CYP3A-hemming)	Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir, noe som medfører fare for økning av bivirkninger vanligvis forbundet med disse midlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske midlene med PREZISTA med lav dose ritonavir.
Everolimus Irinotekan		Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og PREZISTA med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.
<b>ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA</b>		
Kvetiapin	Ikke undersøkt. PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt konsentrasjon av kvetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Ikke undersøkt. PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)	En dosereduksjon kan være nødvendig for disse legemidlene ved samtidig bruk av PREZISTA gitt sammen med lav dose ritonavir.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Samtidig bruk av PREZISTA med lav dose lurasidon, ritonavir og pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<b>β-BLOKKERE</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøkt. PREZISTA forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse β-blokkerne. (CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av PREZISTA og β-blokkere. En lavere dose av β-blokkeren bør vurderes.
<b>KALSIUMANTAGONISTER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøkt. PREZISTA og en lav dose ritonavir kan forventes å medføre økning i plasmakonsentrasjoner av kalsiumantagonister. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene gis samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir.

<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Kortikosteroider som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	<p>Flutikason: i en klinisk studie der ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig ble gitt samtidig med 50 µg intranasal flutikasonpropionat (4 ganger daglig) i 7 dager til friske frivillige, økte konsentrasjoner av flutikasonpropionat i plasma signifikant, mens reelle kortisolnivåer ble redusert med ca. 86 % (90 % konfidensintervall 82- 89 %). Større effekter kan forventes ved inhalering av flutikason. Systemiske kortikosteroideffekter, som inkluderer Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som får ritonavir og flutikason administrert ved inhalasjon eller intranasalt. Effektene av høy systemisk eksponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer er ukjente.</p> <p>Andre kortikosteroider: interaksjon ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir, med påfølgende redusert serumkonsentrasjon av kortisol.</p>	<p>Samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A (f.eks. flutikasonpropionat eller andre intranasale eller inhalasjonskortikosteroider) kan øke risikoen for utvikling av systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og adrenal hemming.</p> <p>Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelene for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasientene overvåkes for systemiske kortikosteroideffekter.</p> <p>Alternative kortikosteroider som er mindre avhengige av CYP3A-metabolisme, f.eks. beklometason til intranasal eller inhalasjonsbruk bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.</p>
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason kan senke plasmakonsentrasjonen av darunavir. (CYP3A-induksjon)	Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk med PREZISTA og en lav dose ritonavir.
<b>ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan, PREZISTA og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene av bosentan. Bosentan forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller dets farmakoforsterker. (CYP3A-induksjon)	Ved samtidig bruk av PREZISTA og en lav dose ritonavir bør pasientens toleranse overfor bosentan overvåkes.
<b>HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALIA</b>		
<i>NS3-4A proteasehemmere</i>		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA med lav dose ritonavir kan øke eksponeringen av grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hemming)	Samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Boceprevir 800 mg tre ganger daglig	boceprevir AUC ↓ 32 % boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35 % boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25 % darunavir AUC ↓ 44 % darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59 % darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36 %	Det er ikke anbefalt å administrere PREZISTA samtidig med lavdose ritonavir og boceprevir.
Glekaprevir/pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere forsterket PREZISTA sammen med glekaprevir/pibrentasvir.



Simeprevir	<p>simeprevir AUC ↑ 159 %  simeprevir C<sub>min</sub> ↑ 358 %  simeprevir C<sub>max</sub> ↑ 79 %  darunavir AUC ↑ 18 %  darunavir C<sub>min</sub> ↑ 31 %  darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Dosen av simeprevir i denne interaksjonsstudien var 50 mg gitt i kombinasjon med darunavir/ritonavir, sammenlignet med 150 mg i behandlingsgruppen med kun simeprevir.</p>	Det er ikke anbefalt å administrere PREZISTA med lav dose ritonavir og simeprevir.
<b>URTER</b>		
Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ikke undersøkt. Johannesurt er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og ritonavir. (CYP450-induksjon)	PREZISTA og en lav dose ritonavir må ikke gis samtidig med produkter som inneholder Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar Johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av Johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med Johannesurt.
<b>HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir. (CYP3A-hemming)	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin eller simvastatin kan føre til myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av PREZISTA og en lav dose ritonavir med lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt 4.3).
Atorvastatin 10 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 ganger atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 ganger #darunavir/ritonavir	Når administrasjon av atorvastatin samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir er ønskelig, anbefales det å begynne med en atorvastatindose på 10 mg én gang daglig. En gradvis økning av atorvastatindosen kan tilpasses ut fra den kliniske responsen.
Pravastatin 40 mg enkeltdose	pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> en opp til 5 ganger økning ble sett hos en begrenset undergruppe av pasienter	Når administrasjon av pravastatin samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose pravastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48 % <sup>  </sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> basert på publiserte data med darunavir/ritonavir	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
<b>ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER</b>		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes forsterket PREZISTA å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA og en lav dose ritonavir kan gis samtidig med H <sub>2</sub> -reseptor-antagonister uten dosejusteringer.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med PREZISTA og en lav dose ritonavir. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres.  Samtidig bruk av everolimus og PREZISTA med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.
<b>BETAAGONISTER TIL INHALASJON</b>		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol, PREZISTA og en lav dose ritonavir anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
<b>NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET</b>		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av PREZISTA/ritonavir initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med økt metadondose ved samtidig administrering over lengre tid på grunn av ritonavirs induksjon av metabolisme. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71 % norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C <sub>min</sub> ND nalokson C <sub>max</sub> ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med PREZISTA/ritonavir, men omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket PREZISTA øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av PREZISTA med lav dose ritonavir med disse analgetika.

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



### Fertilitet

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

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

### Bivirkningstabell

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

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

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

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

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

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Utslett*

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

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

### *Metabolske parametre*

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

### *Forstyrrelser i muskler og skjelett*

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

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

### *Immunreaktiveringssyndrom*

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

### *Blødninger hos pasienter med hemofili*

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

### Pediatrisk populasjon

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

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

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

### Andre spesielle populasjoner

#### *Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon*

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

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

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



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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

#### Resistens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Kryssresistens

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

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

### Kliniske resultater

#### Voksne pasienter

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> NC=F

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

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

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

<sup>a</sup> Beregning basert på TLOVR-algoritmen

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

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

<sup>d</sup> Gjennomsnittlig forskjell

<sup>e</sup> Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Beregning basert på TLOVR-algoritmen

<sup>b</sup> Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

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

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

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

#### *Baseline genotype eller fenotype og virologisk resultat*

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

*Andel (%) av pasienten med respons (HIV-1-RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) til PREZISTA gitt samtidig med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) ved baseline-genotype <sup>\*,a</sup>, og baseline*

darunavir FC og ved bruk av enfuvirtide (ENF):  
Som-behandlet (as treated)-analyser av studiene POWER og DUET.

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

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

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

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

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

### Pediatriiske pasienter

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

#### ART-erfarne pediatriiske pasienter fra 6 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 20 kg

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

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

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

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

<sup>b</sup> De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

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

#### ART-erfarne pediatriiske pasienter fra 3 til < 6 år

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av PREZISTA/ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos 21 ART-erfarne HIV-1 smittede pediatriiske pasienter fra 3 til < 6 år og som hadde kroppsvekt 10 til < 20 kg ble evaluert i en åpen, fase II studie, **ARIEL**. Pasientene fikk et vektbasert behandlingsregime to ganger daglig: pasienter som veide 10 kg til < 15 kg fikk darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to ganger daglig og pasienter som veide 15 kg til

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

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

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

<sup>b</sup> NC=F

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

#### *Graviditet og postpartum*

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darunavirs farmakokinetiske egenskaper når gitt samtidig med ritonavir er undersøkt hos friske frivillige voksne og hos HIV-1-smittede pasienter. Eksponering for darunavir var større hos de HIV-1-smittede pasientene enn hos friske frivillige. Økningen i darunavireksponering hos HIV-1-smittede pasienter sammenlignet med friske frivillige kan forklares med at høyere konsentrasjoner av surt  $\alpha_1$ -glykoprotein (AAG) hos HIV-1-smittede pasienter resulterte i høyere binding av darunavir til plasma-AAG og derfor høyere plasmakonsentrasjoner.

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

#### Absorpsjon

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

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

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

#### Distribusjon

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

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

### Biotransformasjon

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

### Eliminasjon

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

### Spesielle grupper

#### *Pediatrisk populasjon*

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

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

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

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

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

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

### *Eldre*

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

### *Kjønn*

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

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

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

### *Nedsatt leverfunksjon*

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

### *Graviditet og postpartum*

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

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

<sup>a</sup> n=11 for  $AUC_{12h}$

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



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

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

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

I en rottestudie sank antall corpora lutea og implantasjoner i nærvær av maternell toksisitet. Ellers var det ingen effekt på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling på inntil 1000 mg/kg/dag og ved lavere eksponeringsnivåer enn det som oppnås hos mennesker ved klinisk anbefalt dose (0,5 ganger AUC). Opp til samme dosenivå var det ingen teratogene funn ved behandling med darunavir alene hos rotter og kaniner, eller ved behandling med darunavir kombinert med ritonavir hos mus.

Eksponeringsnivåer var lavere enn nivåene funnet ved anbefalt klinisk dose hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte darunavir med og uten ritonavir til forbigående reduksjon i vektøkning til avkommet før de ble avvent, og det var en liten forsinkelse i åpning av øyne og ører.

Darunavir i kombinasjon med ritonavir førte til en reduksjon i antall avkom som demonstrerte forskrekkelsesrespons ("startle response") på dag 15 etter start av diegiving, og en reduksjon i overlevelse hos avkommet i løpet av dieperioden. Disse effektene kan være sekundære til avkommets eksponering for virkestoffet via melk og/eller maternell toksisitet. Ingen post-avvenningsfunksjoner ble påvirket av darunavir alene eller i kombinasjon med ritonavir. Hos unge rotter som fikk darunavir til de var 23 til 26 dager gamle, ble økt dødelighet med krampeanfall observert hos noen dyr.

Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydelig høyere enn hos voksne rotter ved sammenlignbare doser i mg/kg mellom 5 og 11 dagers alder. Etter 23 dagers alder var eksponeringen sammenlignbar med den hos voksne rotter. Umodne legemiddelmetaboliserende enzymer var sannsynligvis delvis årsaken til den økte eksponeringen hos unge dyr. Behandlingsrelatert dødelighet ble ikke observert hos unge rotter ved darunavirdoser på 1000 mg/kg (enkelt dose) ved 26 dagers alder, eller ved 500 mg/kg (gjentatt dosering) fra 23 til 50 dagers alder. Eksponeringen og toksisitetsprofilen var sammenlignbar med det som ble observert hos voksne rotter.

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

Darunavir ble evaluert for karsinogent potensiale ved administrering via oral sonde til mus og rotter i inntil 104 uker. Daglige doser på 150, 450 og 1000 mg/kg ble administrert til mus, og doser på 50, 150

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter

##### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Vannfri kolloidal silika

Krysspovidon

Magnesiumstearat

##### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert

Makrogol 3350

Titandioksid (E171)

Talkum

#### PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter

##### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Vannfri kolloidal silika

Krysspovidon

Magnesiumstearat

##### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert

Makrogol 3350

Titandioksid (E171)

Talkum

#### PREZISTA 300 mg filmdrasjerte tabletter

##### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Vannfri kolloidal silika

Krysspovidon

Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

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

#### PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter

##### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Vannfri kolloidal silika  
Krysspovidon  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

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

3 år

#### PREZISTA 300 mg filmdrasjerte tabletter

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### PREZISTA 75 mg filmdrasjerte tabletter

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

#### PREZISTA 150 mg filmdrasjerte tabletter

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

#### PREZISTA 300 mg filmdrasjerte tabletter

Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 160 ml, inneholdende 120 tabletter, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).  
Pakningsstørrelse på én boks.

#### PREZISTA 600 mg filmdrasjerte tabletter

Ugjennomsiktig hvit plastboks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), 160 ml, inneholdende 60 tabletter, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP).

Pakningsstørrelse på én boks.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

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

PREZISTA 300 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/06/380/001

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

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

## **10. OPPDATERINGSDATO**

05/2019

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