

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Darunavir AmaroX 600 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Darunavir AmaroX 600 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg darunavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Darunavir AmaroX 600 mg filmdragerade tabletter

Filmdragerade tablett.

Gula, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en längd på cirka 17,9 mm och en bredd på cirka 9,0 mm, präglade med "V" på ena sidan och med "5" på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Darunavir AmaroX 600 mg tabletter kan användas för att uppnå passande doseringar (se avsnitt 4.2):

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

##### Dosering

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

Darunavir finns också i lägre styrkor och som oral suspension för patienter som har svårt att svälja tabletterna.

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

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

två gånger dagligen tillsammans med föda.

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

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

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

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

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

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

\* Inte alla rekommenderade doser kan uppnås med Darunavir AmaroX. Andra läkemedel som innehåller olika mängder darunavir ska kontrolleras avseende tillgänglighet.

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

Vanligtvis rekommenderas Darunavir AmaroX två gånger dagligen taget med ritonavir tillsammans med föda.

En dosering med Darunavir AmaroX en gång dagligen med ritonavir tillsammans med föda kan användas av patienter med tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel men utan mutationer förknippade med darunavirresistens (DRV-RAMs)\* och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och

CD4<sup>+</sup> cellantal ≥ 100 celler x 10<sup>6</sup>/l.

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

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

| <b>Rekommenderad dos för behandlingserfarna pediatrika patienter (3-17 år) med darunavir tabletter* och ritonavir<sup>a</sup></b> |                                                    |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Kroppsvikt (kg)</b>                                                                                                            | <b>Dos (en gång dagligen med föda)</b>             | <b>Dos (två gånger dagligen med föda)</b>             |
| ≥ 15 kg - < 30 kg                                                                                                                 | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir en gång dagligen | 375 mg darunavir/50 mg ritonavir två gånger dagligen  |
| ≥ 30 kg - < 40 kg                                                                                                                 | 675 mg darunavir/100 mg ritonavir en gång dagligen | 450 mg darunavir/60 mg ritonavir två gånger dagligen  |
| ≥ 40 kg                                                                                                                           | 800 mg darunavir/100 mg ritonavir en gång dagligen | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir två gånger dagligen |

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

\* Inte alla rekommenderade doser kan uppnås med Darunavir AmaroX. Andra läkemedel som innehåller olika mängder darunavir ska kontrolleras avseende tillgänglighet.

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

*Råd om glömda doser*

Om patienten har glömt att ta en dos, och om det gått mindre än 6 timmar sedan en dos Darunavir AmaroX och/eller ritonavir normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen Darunavir AmaroX och ritonavir med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än

6 timmar efter att dosen skulle ha tagits, bör patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat.

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

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

### Speciella populationer

#### *Äldre*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Darunavir metaboliseras via levern. Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Darunavir bör dock användas med försiktighet hos dessa patienter. Farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion finns inte tillgängliga. Gravt nedsatt leverfunktion kan leda till en ökning av darunavirexponeringen och en försämring av dess säkerhetsprofil. Darunavir AmaroX får därför inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Darunavir/ritonavir ska inte användas till barn som väger under 15 kg eftersom dosen för denna population inte har fastställts för ett tillräckligt antal patienter (se avsnitt 5.1).

Darunavir/ritonavir ska inte användas av barn under 3 år på grund av säkerhetsskäl (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Den viktbaserade doseringen av Darunavir AmaroX och ritonavir finns i tabellerna ovan.

#### *Graviditet och postpartum*

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

### Administreringssätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

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

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

avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av darunavir och lågdos ritonavir med aktiva substanser vars metabolism till stor del är beroende av CYP3A och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser. Dessa aktiva substanser inkluderar t.ex.:

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

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

Darunavir måste alltid ges oralt med lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.2). Därför måste produktresumén för ritonavir konsulteras innan behandling med darunavir påbörjas.

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

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

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

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

##### Pediatrik population

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

##### Graviditet

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

### Äldre

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

### Kraftiga hudutslag

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

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

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

### Levertoxicitet

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

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

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

### Patienter med andra samtidiga sjukdomar

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar för darunavir/ritonavir krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom darunavir och ritonavir i hög grad är bundna till plasmaproteiner, är det osannolikt att de kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys. Således krävs inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar för dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Patienter med hemofili*

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

#### Vikt och metabola parametrar

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

#### Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktorell (innefattande användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression, högt BMI), har fall av osteonekros rapporterats i synnerhet hos patienter med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienterna bör rådats att söka läkare om de drabbas av ledvärk, ledstelhet och svårigheter att röra sig.

#### Immunreaktiveringssyndrom

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

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

#### Läkemedelsinteraktioner

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

Efavirenz i kombination med boostrad darunavir en gång dagligen kan resultera i suboptimal  $C_{min}$  för darunavir. Om efavirenz används i kombination med darunavir bör doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas (se avsnitt 4.5).

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### Läkemedel som kan påverkas av darunavir boostrat med ritonavir

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

öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar.

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

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

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

En klinisk studie, där man använde en blandning av läkemedel ("läkemedelscocktail") som metaboliseras via cytokromerna CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, visade en ökning av aktiviteten hos CYP2C9 och CYP2C19 och en hämning av aktiviteten hos CYP2D6 i närvaro av darunavir/ritonavir, vilket kan tillskrivas närvaron av ritonavir i lågdos. Samtidig administrering av darunavir och ritonavir med läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol) kan leda till ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel, vilket skulle kunna öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar. Samtidig administrering av darunavir och ritonavir med läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. warfarin) och CYP2C19 (t.ex. metadon) kan leda till minskad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

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

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

### **Läkemedel som påverkar exponeringen för darunavir/ritonavir**

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

### **Interaktionstabell**

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

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

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

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Läkemedelsexempel per terapiområde</b>                                       | <b>Interaktion<br/>Geometrisk medelförändring (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>                                                                                                                                                                                   |
| <b>hiv-ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b><i>Integrashämmare</i></b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dolutegravir                                                                    | dolutegravir AUC ↓ 22%<br>dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38%<br>dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>darunavir ↔*<br>*Användning av jämförelse mellan studier mot historiska farmakokinetiska data                                                                                                                                   | Darunavir administrerad tillsammans med lågdos ritonavir och dolutegravir kan användas utan dosjustering.                                                                                                                             |
| Raltegravir                                                                     | Vissa kliniska studier antyder att raltegravir kan orsaka en måttlig sänkning av plasmakoncentrationerna av darunavir.                                                                                                                                                                                                                  | För närvarande verkar raltegravirs påverkan på darunavirs plasmakoncentrationer inte vara kliniskt relevant. Kombinationen darunavir/lågdos ritonavir och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.                                    |
| <b><i>Nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)</i></b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Didanosin<br>400 mg en gång dagligen                                            | didanosin AUC ↓ 9%<br>didanosin C <sub>min</sub> ND<br>didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                              | Kombinationen darunavir/lågdos ritonavir och didanosin kan användas utan dosjusteringar. Didanosin administreras på fastande mage, dvs. 1 timme före eller 2 timmar efter darunavir/lågdos ritonavir givet med mat.                   |
| Tenofovir disoproxil 245 mg en gång dagligen†                                   | tenofovir AUC ↑ 22%<br>tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37%<br>tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24%<br>#darunavir AUC ↑ 21 %<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16%<br>(↑ tenofovir pga. effekt på MDR-1-transport i njurtubuli)                                                                             | Kontroll av njurfunktion kan vara indicerat när darunavir/lågdos ritonavir i kombination med tenofovir, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel. |
| Emtricitabin/tenofoviralfenamid                                                 | Tenofoviralfenamid ↔<br>Tenofovir ↑                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofoviralfenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning av darunavir med lågdos ritonavir.                                                                                                  |
| Abakavir<br>Emtricitabin<br>Lamivudin<br>Stavudin<br>Zidovudin                  | Ej studerat. Baserat på de olika elimineringsvägarna för andra NRTI-preparat som zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, som primärt utsöndras via njurarna, och abakavir vars metabolism inte medieras av CYP450, förväntas inga interaktioner för dessa läkemedel med darunavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir. | Darunavir/lågdos ritonavir kan användas med dessa NRTI-preparat utan dosjustering.                                                                                                                                                    |
| <b><i>Icke-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)</i></b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Efavirenz<br>600 mg en gång dagligen                                            | efavirenz AUC ↑ 21%<br>efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17%<br>efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15%<br>#darunavir AUC ↓ 13%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31%                                                                                                                                                                                | Klinisk kontroll för toxicitet i centrala nervsystemet förknippad med ökad exponering för efavirenz kan vara indicerat när                                                                                                            |

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | #darunavir $C_{\max}$ ↓ 15%<br>(↑ efavirenz från CYP3A-hämning)<br>(↓ darunavir från CYP3A-induktion)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | darunavir/lågdos ritonavir ges i kombination med efavirenz.<br><br>Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimal $C_{\min}$ för darunavir. Om efavirenz används i kombination med darunavir/ritonavir bör doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen användas (se avsnitt 4.4). |
| Etravirin<br>100 mg två gånger dagligen                                        | etravirin AUC ↓ 37%<br>etravirin $C_{\min}$ ↓ 49%<br>etravirin $C_{\max}$ ↓ 32%<br>darunavir AUC ↑ 15%<br>darunavir $C_{\min}$ ↔<br>darunavir $C_{\max}$ ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Darunavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och etravirin 200 mg två gånger dagligen kan användas utan dosjusteringar.                                                                                                                                                                                                                         |
| Nevirapin<br>200 mg två gånger dagligen                                        | nevirapin AUC ↑ 27%<br>nevirapin $C_{\min}$ ↑ 47%<br>nevirapin $C_{\max}$ ↑ 18%<br>#darunavir: koncentrationer överensstämde med historiska data.<br>(↑ nevirapin p.g.a. CYP3A-hämning)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kombinationen darunavir/lågdos ritonavir kan användas med nevirapin utan dosjusteringar.                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Rilpivirin<br>150 mg en gång dagligen                                          | rilpivirin AUC ↑ 130%<br>rilpivirin $C_{\min}$ ↑ 178%<br>rilpivirin $C_{\max}$ ↑ 79%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir $C_{\min}$ ↓ 11%<br>darunavir $C_{\max}$ ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Darunavir kan administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och rilpivirin kan användas utan dosjusteringar.                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Proteashämmare (PI) – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir†</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Atazanavir<br>300 mg en gång dagligen                                          | atazanavir AUC ↔<br>atazanavir $C_{\min}$ ↑ 52%<br>atazanavir $C_{\max}$ ↓ 11%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir $C_{\min}$ ↔<br>#darunavir $C_{\max}$ ↔<br><br>Atazanavir: jämförelse av atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen mot atazanavir 300 mg en gång dagligen i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen.<br>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen i kombination med atazanavir 300 mg en gång dagligen. | Atazanavir kan användas med darunavir/lågdos ritonavir utan dosjusteringar.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Indinavir<br>800 mg två gånger dagligen                                        | indinavir AUC ↑ 23%<br>indinavir $C_{\min}$ ↑ 125%<br>indinavir $C_{\max}$ ↔<br>#darunavir AUC ↑ 24%<br>#darunavir $C_{\min}$ ↑ 44%<br>#darunavir $C_{\max}$ ↑ 11%<br><br>Indinavir: jämförelse av indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen mot                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Vid användning i kombination med darunavir/lågdos ritonavir, kan dosjusteringar av indinavir från 800 mg två gånger dagligen till 600 mg två gånger dagligen vara motiverat vid intolerans.                                                                                                                                                                 |

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg två gånger dagligen.<br>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg två gånger dagligen.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sakvinavir<br>1 000 mg två gånger dagligen                                    | #darunavir AUC ↓ 26%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>sakvinavir AUC ↓ 6%<br>sakvinavir C <sub>min</sub> ↓ 18%<br>sakvinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%<br><br>sakvinavir: jämförelse av sakvinavir/ritonavir 1 000/100 mg två gånger dagligen mot sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg två gånger dagligen. Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med sakvinavir 1 000 mg två gånger dagligen. | Darunavir/lågdos ritonavir bör inte kombineras med saquinavir.                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Proteashämmare (PI) – med samtidig administrering av lågdos ritonavir†</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg två gånger dagligen                         | lopinavir AUC ↑ 9%<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23%<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2%<br>darunavir AUC ↓ 38%‡<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51%‡<br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%‡<br>lopinavir AUC ↔<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13%<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11%<br>darunavir AUC ↓ 41%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%<br>‡ baserat på icke dosnormaliserade värden                                                                                                      | På grund av en 40 % minskning av exponeringen (AUC) för darunavir har lämpliga doser vid denna kombination inte fastställts. Samtidig användning av darunavir/ lågdos ritonavir och kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3). |
| <b>CCR5-ANTAGONIST</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Maravirok<br>150 mg två gånger dagligen                                       | maravirok AUC ↑ 305%<br>maravirok C <sub>min</sub> ND<br>maravirok C <sub>max</sub> ↑ 129%<br>Darunavir-, ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dosen av maravirok bör vara 150 mg två gånger dagligen när det administreras tillsammans med darunavir och en låg dos av ritonavir.                                                                                                                                        |
| <b>α1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Alfuzosin                                                                     | Baserat på teoretiska överväganden förväntas darunavir öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A-hämning)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Samtidig administrering av darunavir med lågdos ritonavir och alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).                                                                                                                                                               |
| <b>ANESTETIKA</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Alfentanil                                                                    | Ej studerat. Metabolismen för alfentanil medieras via CYP3A och kan som sådan hämmas av darunavir som administreras med lågdos ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Samtidig användning med darunavir och lågdos ritonavir kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression                                                                                    |
| <b>MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Disopyramid                                                                   | Ej studerat. Darunavir förväntas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Försiktighet ska iakttas och om                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Flekainid<br>Lidokain (systemiskt)<br>Mexiletin<br>Propafenon            | öka plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika.<br>(CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | möjligt rekommenderas kontroll av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering av darunavir och lågdos ritonavir.                                                                                                                                                                                          |
| Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Kinidin<br>Ranolazin |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Darunavir administrerad med lågdos ritonavir och amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).                                                                                                                                                                                  |
| Digoxin<br>0,4 mg enkel dos                                              | digoxin AUC ↑ 61%<br>digoxin C <sub>min</sub> ND<br>digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>(↑ digoxin, hämning av P-gp kan vara en trolig förklaring)                                                                                                                                                                                                                                               | Med tanke på att digoxin har ett smalt terapeutiskt index, bör lägsta möjliga dos av digoxin ordinerats initialt om digoxin ges till patienter som står på behandling med darunavir/ritonavir. Digoxindosen ska titreras noggrant för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms. |
| <b>ANTIBIOTIKA</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Klaritromycin<br>500 mg två gånger dagligen                              | klaritromycin AUC ↑ 57%<br>klaritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174%<br>klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26%<br>#darunavir AUC ↓ 13%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>Koncentrationen av 14-OH-klaritromycin var inte mätbar vid kombination med darunavir/ritonavir.<br>(↑ klaritromycin som en följd av hämning av CYP3A4 och möjlig hämning av P-gp) | Försiktighet ska iakttas när klaritromycin kombineras med darunavir/lågdos ritonavir<br><br>För patienter med nedsatt njurfunktion se produktresumén för klaritromycin konsulteras för rekommenderad dos.                                                                                                                                  |
| <b>ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Apixaban<br>Rivaroxaban                                                  | Ej studerat. Samtidig administrering av boostrad darunavir med dessa antikoagulantia kan öka koncentrationerna av antikoagulantiumet. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)                                                                                                                                                                                                                          | Användning av boostrad darunavir med ett direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) som metaboliseras av CYP3A4 och transporteras av P-gp rekommenderas inte eftersom det kan leda till en ökad blödningsrisk                                                                                                                            |
| Dabigatranetexilat<br>Edoxaban                                           | dabigatranetexilat (150 mg):<br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeldos:</u><br>dabigatran AUC ↑ 72 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64 %<br><br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen:</u><br>dabigatran AUC ↑ 18 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22 %                                                                                                                   | Darunavir/ritonavir:<br>Klinisk övervakning och/eller dosreduktion av DOAK ska övervägas när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med darunavir/ritonavir.                                                                              |
| Tikagrelor                                                               | Baserat på teoretiska antaganden kan samtidig administrering av boostrad darunavir och tikagrelor öka koncentrationerna av tikagrelor (CYP3A och/eller P-glykoproteinhämning).                                                                                                                                                                                                                 | Samtidig administrering av boostrad darunavir med tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                          |
| Klopidogrel                                                              | Ej studerat. Samtidig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Samtidig administrering av                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                | administrering av klopido­grel och boost­rad darunavir förväntas minska plasmakoncentrationen av de aktiva metaboliterna i klopido­grel, vilket kan minska den trombocyt­aggre­gations­hämmande aktiviteten av klopido­grel. | klopido­grel och boost­rad darunavir rekommenderas inte<br>Användning av andra trombocyt­aggre­gations­hämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Warfarin                                                                                                                                                                                       | Ej studerat.<br>Warfarinkoncentrationerna kan påverkas vid samtidig administrering av darunavir och lågdos ritonavir.                                                                                                        | INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin kombineras med darunavir/lågdos ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ANTIEPILEPTIKA                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fenobarbital<br>Fenytoin                                                                                                                                                                       | Ej studerat. Fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och dess farmakokinetiska förstärkare. (induktion av CYP450-enzymen)                                                            | Darunavir/lågdos ritonavir ska inte användas i kombination med dessa läkemedel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Karbamazepin 200 mg två gånger dagligen                                                                                                                                                        | karbamazepin AUC ↑ 45%<br>karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54%<br>karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                  | Ingen dosjustering rekommenderas för darunavir/lågdos ritonavir. Om det finns behov av att kombinera darunavir/lågdos ritonavir och karbamazepin ska patienterna följas med avseende på potentiella karbamazepinrelaterade biverkningar.<br>Karbamazepinkoncentrationerna ska följas och dosen ska titreras till adekvat behandlingssvar. Baserat på de resultat man får kan karbamazepindosen behöva minskas med 25 % till 50 % i närvaro av darunavir/lågdos ritonavir. |
| Klonazepam                                                                                                                                                                                     | Ej studerat. Samtidig administrering av boost­rad darunavir med klonazepam kan öka koncentrationerna av klonazepam. (CYP3A-hämning)                                                                                          | Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boost­rad darunavir med klonazepam.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ANTIDEPRESSIVA                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Paroxetin<br>20 mg en gång dagligen                                                                                                                                                            | paroxetin AUC ↓ 39%<br>paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37%<br>paroxetin C <sub>max</sub> ↓ 36%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔                                            | Om antidepressiva administreras samtidigt med darunavir och lågdos ritonavir rekommenderas en dositering av det antidepressiva läkemedlet baserat på en klinisk bedömning av antidepressivt svar. Dessutom bör patienter som står på en stabil dos av dessa antidepressiva läkemedel och påbörjar behandling med darunavir och lågdos ritonavir kontrolleras avseende antidepressivt svar.                                                                                |
| Sertralin<br>50 mg en gång dagligen                                                                                                                                                            | sertralin AUC ↓ 49%<br>sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Amitriptylin<br>Desipramin<br>Imipramin<br>Nortriptylin<br>Trazodon                                                                                                                            | Samtidig användning av darunavir med lågdos ritonavir och dessa antidepressiva kan öka koncentrationerna av det antidepressiva läkemedlet. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av darunavir med lågdos ritonavir och dessa antidepressiva och en dosjustering av det antidepressiva läkemedlet kan vara nödvändig. |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ANTIEMETIKA                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Domperidon                                                                     | Ej studerat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Samtidig administrering av domperidon med boostrad darunavir är kontraindicerad.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ANTIMYKOTISKA MEDEL</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Vorikonazol                                                                    | Ej studerat. Ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. (induktion av CYP450-enzymerna)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Vorikonazol ska inte administreras med darunavir/lågdos ritonavir om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.                                                                                                                                                                                        |
| Flukonazol<br>Isavukonazol<br>Itrakonazol<br>Posakonazol<br><br>Klotrimazol    | Ej studerat. Darunavir kan öka plasmakoncentrationerna av antimykotika och posakonazol, isavukonazol, itraconazol eller flukonazol kan öka darunavirkoncentrationen. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)<br><br>Ej studerat. Samtidig systemisk användning av klotrimazol och darunavir med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller klotrimazol. Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (baserat på en populationsfarmakokinetisk modell) | Försiktighet är motiverad och klinisk kontroll rekommenderas. När samtidig administrering krävs ska den dagliga dosen av itraconazol inte överstiga 200 mg.                                                                                                                                                                                   |
| <b>MEDEL MOT GIKT</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kolkicin                                                                       | Ej studerat. Samtidig användning av kolkicin med darunavir och lågdos ritonavir kan öka exponeringen av kolkicin. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | En reduktion av kolkicindosen eller ett avbrott av kolkicinbehandlingen rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion när behandling med darunavir/lågdos ritonavir är nödvändig. Kolkicin och darunavir/lågdos ritonavir är kontraindicerat för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4). |
| <b>ANTIMALARIAMEDEL</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Artemeter/lumefantrin<br>80/480 mg, 6 doser vid 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar | artemeter AUC ↓ 16%<br>artemeter C <sub>min</sub> ↔<br>artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>dihydroartemisinin AUC ↓ 18%<br>dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔<br>dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>lumefantrin AUC ↑ 175%<br>lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126%<br>lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                        | Kombinationen av darunavir och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar; beroende på den ökade exponeringen för lumefantrin ska dock kombinationen användas med försiktighet.                                                                                                                                                   |
| <b>ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Rifampicin<br>Rifapentin                                                       | Ej studerat. Rifapentin och rifampicin är starka CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en uttalad sänkning av koncentrationen av andra proteashämmare vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling (CYP450-enzyminduktion).                                                                                                                                                                                                                     | Kombinationen rifapentin och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir rekommenderas inte.<br><br>Kombinationen av rifampicin och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).                                                                                                                            |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Under de försök som gjorts för att kompensera den minskande exponeringen, genom att öka dosen av andra proteashämmare med lågdos ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats med rifampicin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Rifabutin<br>150 mg en gång varannan dag           | <p>rifabutin AUC** ↑ 55%<br/> rifabutin C<sub>min</sub>** ↑ ND<br/> rifabutin C<sub>max</sub> ↔<br/> darunavir AUC ↑ 53%<br/> darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68%<br/> darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39%<br/> ** summa av aktiva delar av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl)</p> <p>Interaktionsstudien visade jämförbar daglig systemisk exponering för rifabutin vid behandling med 300 mg en gång dagligen enbart som vid behandling med 150 mg en gång varannan dag i kombination med darunavir/ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) med en ca 10-faldig ökning av den dagliga exponeringen för den aktiva metaboliten 25-O-desacetyl-rifabutin. Dessutom ökade AUC för summan av de aktiva delarna av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl) 1,6 gånger, medan C<sub>max</sub> fortfarande var jämförbar. Data på jämförelse med en 150 mg en gång dagligen saknas</p> <p>(Rifabutin är en inducerare av och ett substrat för CYP3A4.) En ökning av den systemiska exponeringen för darunavir observerades när darunavir administrerats tillsammans med 100 mg ritonavir även administrerades tillsammans med rifabutin (150 mg en gång varannan dag).</p> | En dosreduktion av rifabutin med 75 % av vanlig dos på 300 mg/dag (dvs. rifabutin 150 mg en gång varannan dag) och ökad övervakning med avseende på rifabutinrelaterade biverkningar är motiverat hos patienter som får kombinationen av darunavir tillsammans med ritonavir. Vid säkerhetsproblem bör ytterligare ökning av doseringsintervallen för rifabutin och/eller övervakning av rifabutinnivåerna övervägas. Officiell vägledning för lämplig behandling av tuberkulos hos hiv-infekterade patienter bör beaktas. Baserat på säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir motiverar denna ökning av exponeringen för darunavir i närvaro av rifabutin inte någon dosjustering av darunavir/ritonavir. Baserat på farmakokinetisk modellering är denna dosreduktion på 75 % även applicerbar om patienter får rifabutin i andra doser än 300 mg/dag |
| <b>CYTOSTATIKA</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastin<br>Vinkristin | Ej studerat. Darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa cytostatika. (CYP3A-hämning)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Koncentrationer av dessa läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering av darunavir med lågdos ritonavir. Detta kan leda till en eventuell ökning av biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel. Försiktighet ska iakttas när ett av dessa cytostatikum kombineras med darunavir och lågdos ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Everolimus                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Samtidig användning av                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

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

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av darunavir med lågdos ritonavir, vilket ger reducerade serumkoncentrationer av kortisol.                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dexametason (systemiskt)                                         | Ej studerat. Dexametason kan minska plasmakoncentrationen av darunavir.<br>(CYP3A-induktion)                                                                                                                                                                  | Systemisk dexametason ska användas med försiktighet i kombination med darunavir/lågdos ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Bosentan                                                         | Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och darunavir och lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av bosentan.<br>Bosentan förväntas minska plasmakoncentrationer av darunavir och/eller dessa farmakokinetiska förstärkare.<br>(CYP3A-hämning) | Vid samtidig administrering med darunavir och lågdos ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan följas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>NS3-4A-proteashämmare</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Elbasvir/grazoprevir                                             | Darunavir med lågdos ritonavir kan öka exponeringen för grazoprevir.<br>(CYP3A- och OATP1B-hämning)                                                                                                                                                           | Samtidig användning av darunavir med lågdos ritonavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Glekaprevir/pibrentasvir                                         | Baserat på teoretiska överväganden kan boostrad darunavir öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir.<br>(Pgp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)                                                                                                     | Det rekommenderas inte att samtidigt administrera boostrad darunavir med glekaprevir/pibrentasvir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>NATURLÄKEMEDEL</b>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Johannesört<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )                   | Ej studerat. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och ritonavir.<br>(CYP450-induktion)                                                                                                                                           | Darunavir och lågdos ritonavir får inte användas samtidigt med produkter som innehåller Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (se avsnitt 4.3). Om en patient redan tar johannesört ska detta avslutas och virusnivåerna om möjligt kontrolleras. Exponering för darunavir (och även exponering för ritonavir) kan öka efter att johannesört har avslutats. Den inducerande effekten kan kvarstå under minst två veckor efter avslutad behandling med johannesört. |
| <b>HMG COA-REDUKTASHÄMMARE</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                        | Ej studerat. Lovastatin och simvastatin förväntas ha tydligt förhöjda plasmakoncentrationer när de administreras med darunavir och lågdos ritonavir.<br>(CYP3A-hämning)                                                                                       | Ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och lovastatin kan förorsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av darunavir/lågdos ritonavir med lovastatin och simvastatin är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                    |
| Atorvastatin                                                     | atorvastatin AUC ↑ 3-4-faldig                                                                                                                                                                                                                                 | När administrering av atorvastatin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 mg en gång dagligen                                              | atorvastatin $C_{\min}$ $\uparrow \approx 5.5$ -10-faldig<br>atorvastatin $C_{\max}$ $\uparrow \approx 2$ -faldig<br>#darunavir/ritonavir                                                                           | med darunavir/lågdos ritonavir önskas, bör startdosen av atorvastatin vara 10 mg en gång dagligen. En successiv dosökning av atorvastatin kan anpassas efter det kliniska svaret                                                                                                                                                             |
| Pravastatin<br>40 mg enkel dos                                      | pravastatin AUC $\uparrow 81\%$ <sup>¶</sup><br>pravastatin $C_{\min}$ ND<br>pravastatin $C_{\max}$ $\uparrow 63\%$<br><sup>¶</sup> en upp till 5-faldig ökning observerades hos en begränsad undergrupp patienter. | När administrering av pravastatin med darunavir/lågdos ritonavir krävs, bör startdosen av pravastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten kontrolleras.                                                                                                                    |
| Rosuvastatin<br>10 mg en gång dagligen                              | rosuvastatin AUC $\uparrow 48\%$ $\parallel$<br>rosuvastatin $C_{\max}$ $\uparrow 144\%$ $\parallel$<br>$\parallel$ baserat på publicerade data med darunavir/ritonavir                                             | När administrering av rosuvastatin med darunavir/lågdos ritonavir krävs, bör startdosen av rosuvastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas.                                                                                                                     |
| <b>ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL</b>                               |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lomitapid                                                           | Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad darunavir öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt.<br>(CYP3A-hämning)                                                                  | Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>                           |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ranitidin<br>150 mg två gånger dagligen                             | #darunavir AUC $\leftrightarrow$<br>#darunavir $C_{\min}$ $\leftrightarrow$<br>#darunavir $C_{\max}$ $\leftrightarrow$                                                                                              | Darunavir/lågdos ritonavir kan administreras samtidigt med H <sub>2</sub> -receptorantagonister utan dosjusteringar.                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>IMMUNOSUPPRESSIVA MEDEL</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ciklosporin<br>Sirolimus<br>Takrolimus<br><br>Everolimus            | Ej studerat. Exponeringen för dessa immunsuppressiva medel ökar vid samtidig administrering av darunavir och lågdos ritonavir.<br>(CYP3A-hämning)                                                                   | Terapeutisk läkemedelskontroll av immunsuppressiva medel måste utföras vid samtidig administrering.<br><br>Samtidig användning av everolimus och darunavir administrerat med lågdos ritonavir rekommenderas inte.                                                                                                                            |
| <b>BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION</b>                              |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Salmeterol                                                          | Ej studerat. Samtidig användning av salmeterol och darunavir/lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av salmeterol.                                                                                        | Samtidig användning av salmeterol och darunavir/lågdos ritonavir rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till ökad risk för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, innefattande QT-förlängning, hjärklappning och sinustakykardi.                                                                                                   |
| <b>NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE</b>           |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Metadon<br>Individuell dos mellan 55 mg och 150 mg en gång dagligen | R(-) metadon AUC $\downarrow 16\%$<br>R(-) metadon $C_{\min}$ $\downarrow 15\%$<br>R(-) metadon $C_{\max}$ $\downarrow 24\%$                                                                                        | Det krävs ingen dosjustering av metadon när samtidig administrering med darunavir/ritonavir påbörjas. På grund av att ritonavir inducerar metabolismen kan emellertid en ökad metadondos vara nödvändig vid samtidig administrering under en längre tidsperiod. Klinisk övervakning rekommenderas därför eftersom underhållsdosen kan behöva |

|                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Buprenorfin/naloxon<br>8/2 mg-16/4 mg en gång dagligen                                     | buprenorfin AUC ↓ 11%<br>buprenorfin C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>norbuprenorfin AUC ↑ 46%<br>norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71%<br>norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36%<br>naloxon AUC ↔<br>naloxon C <sub>min</sub> ND<br>naloxon C <sub>max</sub> ↔                                             | justeras hos vissa patienter.<br>Den kliniska relevansen av ökningen av de farmakokinetiska parametrarna för norbuprenorfin har inte fastställts. Förmodligen krävs ingen dosjustering för buprenorfin vid samtidig administrering med darunavir/ritonavir, men noggrann klinisk övervakning vad gäller tecken på opiattoxicitet rekommenderas.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Fentanyl<br>Oxikodon<br>Tramadol                                                           | Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad darunavir öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika.<br>(CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)                                                                                                                                                                                | Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir med lågdos ritonavir med dessa analgetika.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>ÖSTROGENBASERADEPREVENTIVMEDEL</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Drospirenon<br>Etinylestradiol<br>(3 mg/0,2 mg en gång dagligen)                           | Inte studerat med darunavir/ritonavir.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | När darunavir administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av risken för hyperkalemi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Etinylestradiol<br>Noretindron<br>35 µg/1 mg en gång dagligen                              | etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup><br>noretindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup><br>noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup><br>noretindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> med darunavir/ritonavir | Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras med darunavir/lågdos ritonavir.<br><br>Patienter som använder östrogener som hormonsättningsbehandling bör kontrolleras kliniskt avseende tecken på östrogenbrist.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>OPIOIDANTAGONIST</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Naloxegol                                                                                  | Ej studerat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Samtidig administrering av boostrad darunavir och naloxegol är kontraindicerad.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>FOSFODIESTERAS TYP 5 (PDE5)HÄMMARE</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| För behandling av erektil dysfunktion<br>Avanafil<br>Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil | I en interaktionsstudie <sup>#</sup> observerades en jämförbar systemisk exponering för sildenafil vid en enkel dos om 100 mg sildenafil ensamt och en enkel dos om 25 mg sildenafil tillsammans med darunavir och lågdos ritonavir.                                                                                                 | Kombinationen avanafil och boostrad darunavir med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av andra PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med darunavir/lågdos ritonavir ska ske med försiktighet. Om samtidig användning av darunavir/lågdos ritonavir med sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerat, rekommenderas sildenafil i en enkel dos som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, vardenafil i en enkel dos som inte överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller tadalafil i en enkel dos som inte överstiger 10 mg under 72 timmar. |
| För behandling av pulmonell arteriell hypertension                                         | Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil eller tadalafil för                                                                                                                                                                                                                                                                   | En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

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

# Studier har genomförts med lägre doser av darunavir än de rekommenderade eller med olika doseringar (se avsnitt 4.2 Dosering).

† Effekt och säkerhet vid användning av darunavir/100 mg ritonavir och andra proteashämmare (t.ex. (fos)amprenavir och tipranavir) har inte fastställts hos HIV-patienter. Enligt rådande behandlingsriktlinjer rekommenderas i allmänhet inte behandling med dubbla proteashämmare.

‡ Studie genomfördes med tenofovirdisoproxil fumarat 300 mg en gång dagligen.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

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

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

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

### Amning

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

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

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

### Fertilitet

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

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

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

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

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

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

### Tabell med lista över biverkningar

Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvenskategori. Inom varje frekvenskategori

presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (> 1/10), vanliga (> 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (> 1/1 000 till < 1/100), sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| MedDRA organsystem<br>Frekvenskategori    | Biverkning                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infektioner och infestationer</i>      |                                                                                                                                                                                                                 |
| mindre vanliga                            | herpes simplex                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>            |                                                                                                                                                                                                                 |
| mindre vanliga                            | trombocytopeni, neutropeni, anemi, leukopeni                                                                                                                                                                    |
| sällsynta                                 | förhöjt eosinofilantal                                                                                                                                                                                          |
| <i>Immunsystemet</i>                      |                                                                                                                                                                                                                 |
| mindre vanliga                            | immunreaktiveringssyndrom,<br>(läkemedels)överkänslighet                                                                                                                                                        |
| <i>Endokrina systemet</i>                 |                                                                                                                                                                                                                 |
| mindre vanliga                            | hypotyreoidism, förhöjd nivå av<br>tyreoideastimulerande hormon i blod                                                                                                                                          |
| <i>Metabolism och nutrition</i>           |                                                                                                                                                                                                                 |
| vanliga                                   | diabetes mellitus, hypertriglyceridemi,<br>hyperkolesterolemi, hyperlipidemi                                                                                                                                    |
| mindre vanliga                            | gikt, anorexi, minskad aptit, viktminskning,<br>viktökning, hyperglykemi, insulinresistens,<br>sänkt nivå av HDL (high density lipoprotein),<br>ökad aptit, polydipsi, förhöjd<br>laktatdehydrogenasnivå i blod |
| <i>Psykiska störningar</i>                |                                                                                                                                                                                                                 |
| vanliga                                   | insomni                                                                                                                                                                                                         |
| mindre vanliga                            | depression, desorientering, ångest,<br>sömnstörning, onormala drömmar,<br>mardrömmar, minskad libido                                                                                                            |
| sällsynta                                 | förvirringstillstånd, förändrat humör, rastlöshet                                                                                                                                                               |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> |                                                                                                                                                                                                                 |
| vanliga                                   | huvudvärk, perifer neuropati, yrsel                                                                                                                                                                             |
| mindre vanliga                            | letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi,<br>uppmärksamhetsstörning, minnesförsämring,<br>sömnlens                                                                                                              |
| sällsynta                                 | synkope, kramp, ageusi, störd sömnrytm                                                                                                                                                                          |
| <i>Ögon</i>                               |                                                                                                                                                                                                                 |
| mindre vanliga                            | konjunktival hyperemi, torra ögon                                                                                                                                                                               |
| sällsynta                                 | synrubbning                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Öron och balansorgan</i>               |                                                                                                                                                                                                                 |
| mindre vanliga                            | vertigo                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Hjärtat</i>                            |                                                                                                                                                                                                                 |
| mindre vanliga                            | myokardinfarkt, angina pectoris, förlängt QT-<br>intervall på EKG, takykardi                                                                                                                                    |
| sällsynta                                 | akut myokardinfarkt, sinusbradykardi,<br>palpitationer                                                                                                                                                          |
| <i>Blodkärl</i>                           |                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mindre vanliga                                  | hypertoni, blodvallning                                                                                                                                                                                               |
| <i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i> |                                                                                                                                                                                                                       |
| mindre vanliga                                  | dyspné, hosta, epistaxis, irritation i svalg                                                                                                                                                                          |
| sällsynta                                       | rinorré                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Magtarmkanalen</i>                           |                                                                                                                                                                                                                       |
| mycket vanliga                                  | diarré                                                                                                                                                                                                                |
| vanliga                                         | kräkningar, illamående, buksmärta, förhöjd amylasnivå i blod, dyspepsi, uppspänd buk, flatulens                                                                                                                       |
| mindre vanliga                                  | pankreatit, gastrit, gastroesofagal refluxsjukdom, aftös stomatit, ulkning, muntorrhet, bukobehag, förstoppning, förhöjd lipasnivå, rapning, oral dysestesi                                                           |
| sällsynta                                       | stomatit, hematemes, keilit, torra läppar, beläggning på tungan                                                                                                                                                       |
| <i>Lever och gallvägar</i>                      |                                                                                                                                                                                                                       |
| vanliga                                         | förhöjt ALAT                                                                                                                                                                                                          |
| mindre vanliga                                  | hepatit, cytolytisk hepatit, hepatisk steatos, hepatomegali, förhöjd transaminasnivå, förhöjt ASAT, förhöjd bilirubinnivå i blod, förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blod, förhöjd nivå av gamma-glutamyltransferas |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i>                  |                                                                                                                                                                                                                       |
| vanliga                                         | utslag (inkluderande makulära, makulopapulösa, papulösa, erytematösa och kliande utslag), klåda                                                                                                                       |
| mindre vanliga                                  | angioödem, generaliserade utslag, allergisk dermatit, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidros, nattliga svettningar, alopeci, akne, torr hud, nagelpigmentering                                                         |
| sällsynta                                       | DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatit, seborroisk dermatit, hudförändringar, xeroderma                                                                                                       |
| ingen känd frekvens                             | toxisk epidermal nekrolis, akut generaliserad exantematös pustulos                                                                                                                                                    |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>    |                                                                                                                                                                                                                       |
| mindre vanliga                                  | myalgi, osteonekros, muskelkramper, muskelsvaghet, artralgi, extremitetssmärta, osteoporos, förhöjd kreatinfosfokinasnivå i blod                                                                                      |
| sällsynta                                       | muskelstelhet, artrit, ledstelhet                                                                                                                                                                                     |
| <i>Njurar och urinvägar</i>                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| mindre vanliga                                  | akut njursvikt, njursvikt, nefrolitiasis, förhöjd kreatininnivå i blod, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri                                                                                        |
| sällsynta                                       | minskat renalt kreatininclearance                                                                                                                                                                                     |
| sällsynta                                       | kristallnephropati <sup>s</sup>                                                                                                                                                                                       |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>       |                                                                                                                                                                                                                       |
| mindre vanliga                                  | erektil dysfunktion, gynekomasti                                                                                                                                                                                      |

| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| vanliga                                                            | asteni, trötthet                                                                   |
| mindre vanliga                                                     | feber, bröstsmärta, perifera ödem, olustkänsla, värmekänsla, irritabilitet, smärta |
| sällsynta                                                          | frossbrytningar, onormal känsla, xeros                                             |

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

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Utslag*

I kliniska prövningar var utslag oftast av lindrig till måttlig grad, uppträdde ofta inom de första fyra veckornas behandling och försvann under fortsatt behandling. Vid kraftiga hudutslag se varningarna i avsnitt 4.4.

Under det kliniska utvecklingsprogrammet för raltegravir till behandlingserfarna patienter sågs utslag, oavsett orsak, oftare med regimer som innehöll darunavir/ritonavir + raltegravir jämfört med dem som innehöll darunavir/ritonavir utan raltegravir eller raltegravir utan darunavir/ritonavir. Utslag som prövaren bedömde såsom läkemedelsrelaterade förekom i jämförbara frekvenser. De exponeringsjusterade frekvenserna för utslag (av alla orsaker) var 10,9; 4,2 respektive 3,8 per 100 patientår; för läkemedelsrelaterade utslag var de 2,4; 1,1 respektive 2,3 per 100 patientår. De utslag som sågs i de kliniska studierna var lindriga till måttliga och ledde ej till någon utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

### *Metabola parametrar*

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

### *Muskuloskeletal avvikelse*

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

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

### *Immunreaktiveringssyndrom*

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

### *Blödning hos hemofilpatienter*

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

## Pediatrik population

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

- 80 ART-erfarna hiv-1--infekterade pediatrika patienter från 6 till 17 år som vägde minst 20 kg som behandlades med darunavirtabletter tillsammans med lågdos ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.
- 21 ART-erfarna hiv-1-infekterade pediatrika patienter från 3 till < 6 år som vägde 10 kg till < 20 kg (16 deltagare vägde från 15 kg till < 20 kg) som behandlades med darunavir oral suspension tillsammans med lågdos ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra

antiretrovirala läkemedel.

- 12 ART-naiva hiv-infekterade pediatrika patienter från 12 till 17 år och som vägde minst 40 kg vilka fick darunavirtabletter med lågdos ritonavir en gång dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.1).

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

#### Andra speciella populationer

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

## **4.9 Överdoser**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

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

#### Antiviral aktivitet in vitro

Darunavir uppvisar aktivitet mot laboratoriestammar och kliniska isolat av hiv-1 och laboratoriestammar av hiv-2 i akut infekterade T-cellslinjer, humana mononukleära celler från perifert blod och humana monocyter/makrofager med medianvärden för EC<sub>50</sub> mellan 1,2 och 8,5 nM (0,75,0 ng/ml). Darunavir uppvisar antiviral aktivitet in vitro mot ett brett spektrum av hiv-1--grupp M (A, B, C, D, E, F, G) och grupp O primära isolat med EC<sub>50</sub>-värden mellan < 0,1 och 4,3 nM.

Dessa EC<sub>50</sub>-värden ligger väl under koncentrationsintervallet för 50 % cellulär toxicitet på 87 µM till > 100 µM.

### Resistens

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

Kliniska data från ART-erfarna patienter (*TITAN*-studien och poolad analys av studierna *POWER* 1, 2 och 3 samt *DUET* 1 och 2) visade att virologiskt svar på darunavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir minskade när 3 eller fler DRV-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V och L89V) förelåg vid baseline eller när dessa mutationer utvecklades under behandling.

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

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

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

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

|                                                                                                                                                                    | ARTEMIS<br>Vecka 192                                               | ODIN<br>Vecka 48                                                |                                                                       | TITAN<br>Vecka 48                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                    | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg en<br>gång dagligen<br>N=343 | Darunavir/<br>ritonavir 800/100 mg<br>en gång dagligen<br>N=294 | Darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg två<br>gångar dagligen<br>N=296 | Darunavir/<br>ritonavir 600/100 mg<br>två gånger dagligen<br>N=298 |
| Totalt antal med<br>virologisk svikt <sup>a</sup> , n<br>(%)                                                                                                       | 55 (16,0%)                                                         | 65 (22,1%)                                                      | 54 (18,2%)                                                            | 31 (10,4%)                                                         |
| Rebounders                                                                                                                                                         | 39 (11,4%)                                                         | 11 (3,7%)                                                       | 11 (3,7%)                                                             | 16 (5,4%)                                                          |
| Försökspersoner som<br>aldrig uppvisade respons                                                                                                                    | 16 (4,7%)                                                          | 54 (18,4%)                                                      | 43 (14,5%)                                                            | 15 (5,0%)                                                          |
| Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint-genotyper som utvecklar mutationer <sup>b</sup><br>vid endpoint, n/N                       |                                                                    |                                                                 |                                                                       |                                                                    |
| Primära (major)<br>PI-mutationer                                                                                                                                   | 0/43                                                               | 1/60                                                            | 0/42                                                                  | 6/28                                                               |
| PI RAMs                                                                                                                                                            | 4/43                                                               | 7/60                                                            | 4/42                                                                  | 10/28                                                              |
| Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint fenotyper som visar förlust av<br>känslighet för PI vid endpoint jämfört med baseline, n/N |                                                                    |                                                                 |                                                                       |                                                                    |
| PI                                                                                                                                                                 |                                                                    |                                                                 |                                                                       |                                                                    |
| Darunavir                                                                                                                                                          | 0/39                                                               | 1/58                                                            | 0/41                                                                  | 3/26                                                               |
| Amprenavir                                                                                                                                                         | 0/39                                                               | 1/58                                                            | 0/40                                                                  | 0/22                                                               |
| Atazanavir                                                                                                                                                         | 0/39                                                               | 2/56                                                            | 0/40                                                                  | 0/22                                                               |
| Indinavir                                                                                                                                                          | 0/39                                                               | 3/57                                                            | 0/40                                                                  | 1/24                                                               |
| Lopinavir                                                                                                                                                          | 0/39                                                               | 1/58                                                            | 0/40                                                                  | 0/23                                                               |
| Sakvinavir                                                                                                                                                         | 0/39                                                               | 0/56                                                            | 0/40                                                                  | 0/22                                                               |
| Tipranavir                                                                                                                                                         | 0/39                                                               | 0/58                                                            | 0/41                                                                  | 0/22                                                               |

- a TLOVR non-VF censurerad algoritm baserad på hiv-1 RNA < 50 kopior/ml, med undantag för TITAN (hiv-1 RNA < 400 kopior/ml)
- b IAS-USA-listan

### Korsresistens

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

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

### Kliniska resultat

Vuxna patienter

För ytterligare resultat av kliniska prövningar hos ART-naiva vuxna patienter, hänvisas till produktresumén för darunavir 400 mg och 800 mg tabletter.

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> Baserat på normalapproximation av skillnaden i % svar

<sup>c</sup> NC=F

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

**ODIN** är en randomiserad, öppen fas III-studie som jämför darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hos ART-erfarna

hiv-1-infekterade patienter, som i undersökning av genotypresistens inte visat på förekomst av DRV RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) och som hade hiv-1 RNA > 1 000 kopior/ml. Effektanalys är baserad på 48 veckors behandling (se tabell nedan). I båda armarna användes en optimerad bakgrundsregim (OBR) med  $\geq 2$  NRTI.

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

a Imputeringar enligt algoritmen TLOVR

b Baserat på normal approximering av skillnader i % svar

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

d Skillnad i medeltal

e Imputering av Last Observation Carried Forward

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

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

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

Tabellen nedan visar effektdata för 48-veckors- och 96-veckorsanalyser från de poolade prövningarna

**POWER 1** och **POWER 2**

| POWER 1 och POWER 2 poolade data |          |          |
|----------------------------------|----------|----------|
|                                  | Vecka 48 | Vecka 96 |

| Resultat                                                                              | darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg två<br>gånger dagligen<br>n=131 | Kontroll<br>n=124 | Behandlings-<br>skillnad                | darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg två<br>gånger dagligen<br>n=131 | Kontroll<br>n=124 | Behandlings-<br>skillnad           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| hiv-RNA<br>< 50 kopior/ml <sup>a</sup>                                                | 45,0%<br>(59)                                                         | 11,3%<br>(14)     | 33,7%<br>(23,4%;<br>44,1%) <sup>c</sup> | 38,9%<br>(51)                                                         | 8,9%<br>(11)      | 30,1%<br>(20,1; 40,0) <sup>c</sup> |
| CD4+ cellantal<br>medeltal förändring<br>baseline (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>b</sup> | 103                                                                   | 17                | 86<br>(57; 114) <sup>c</sup>            | 133                                                                   | 15                | 118<br>(83,9; 153,4) <sup>c</sup>  |

a Imputeringar enligt algoritmen TLOVR

b Imputering av Last Observation Carried Forward

c 95 % konfidensintervall

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

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

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

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

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

|                                                                  | Antal mutationer vid baseline <sup>a</sup> |                |               |               | Baseline darunavir FC <sup>b</sup> |                |               |             |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------|---------------|---------------|------------------------------------|----------------|---------------|-------------|
| Svar (hiv-1 RNA<br>< 50 kopior/ml<br>vecka 24)<br>%, n/N         | Alla<br>intervall                          | 0-2            | 3             | ≥ 4           | Alla<br>intervall                  | ≤ 10           | 10-40         | >40         |
|                                                                  | 45%<br>455/1 014                           | 54%<br>359/660 | 39%<br>67/172 | 12%<br>20/171 | 45%<br>455/1,014                   | 55%<br>364/659 | 29%<br>59/203 | 8%<br>9/118 |
| Patienter utan ENF/på<br>nytt behandlade med<br>ENF <sup>c</sup> | 39%<br>290/741                             | 50%<br>238/477 | 29%<br>35/120 | 7%<br>10/135  | 39%<br>290/741                     | 51%<br>244/477 | 17%<br>25/147 | 5%<br>5/94  |
| Patienter med ENF<br>för första gången <sup>d</sup>              | 60%<br>165/273                             | 66%<br>121/183 | 62%<br>32/52  | 28%<br>10/36  | 60%<br>165/273                     | 66%<br>120/182 | 61%<br>34/56  | 17%<br>4/24 |

a Antal mutationer från listan på mutationer som förknippas med ett nedsatt svar på darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V eller L89V)

b faldig förändring av EC<sub>50</sub>

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

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

#### Pediatrika patienter

För kliniska studieresultat hos ART-naiva pediatrika patienter 12 till 17 år, se produktresumén för darunavir 400 mg och 800 mg tabletter.

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

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

I studien tilläts patienter som riskerade att sluta med behandling på grund av intolerans mot ritonavir oral lösning (t ex avsmak) att byta till kapselformuleringen. Av de 44 patienter som tog ritonavir oral lösning bytte 27 till 100 mg kapsel och överskred därmed den viktbaserade ritonavirdosen utan att några förändringar i säkerhet observerades.

| DELPHI                                                             |                          |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Resultat vecka 48                                                  | Darunavir/ritonavir N=80 |
| hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>                              | 47,5% (p=38)             |
| CD4+ cellantal genomsnittlig förändring från baseline <sup>b</sup> | 147                      |

a Imputeringar enligt algoritmen TLOVR

b Non completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0

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

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

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

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

a Beräkning enligt TLOVR-algoritmen

b NC=F

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

#### Graviditet och postpartum

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för darunavir, administrerat tillsammans med ritonavir, har utvärderats hos friska vuxna frivilliga och hos hiv-1-infekterade patienter. Exponering för darunavir

var högre hos hiv-1-infekterade patienter än hos friska försökspersoner. Den ökade exponeringen för darunavir hos hiv-1--infekterade patienter jämfört med friska frivilliga kan förklaras med de högre halterna av surt  $\alpha_1$ -glykoprotein (AAG) hos hiv-1-infekterade patienter, vilket leder till högre darunavirbindning till plasma-AAG och därmed till högre plasmakoncentrationer.

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

#### Absorption

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

Den absoluta orala biotillgängligheten för en engångsdos om 600 mg darunavir ensamt var cirka 37 % och ökade till cirka 82 % i närvaro av 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Den totala farmakokinetiska förstärkningseffekten med ritonavir var en cirka 14-faldig ökning av den systemiska exponeringen för darunavir när en engångsdos om 600 mg darunavir gavs oralt i kombination med 100 mg ritonavir två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

Vid administrering utan mat är den relativa biotillgängligheten av darunavir i närvaro av låg dos ritonavir 30 % lägre jämfört med vid intag av mat. Darunavirtabletter ska således tas med ritonavir och med mat. Typen av mat påverkar inte exponeringen för darunavir.

#### Distribution

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

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

#### Metabolism

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

#### Eliminering

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

#### Speciella populationer

##### *Pediatrisk population*

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

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget två gånger dagligen hos 14 behandlingserfarna pediatrika patienter mellan 3 och < 6 år som vägde minst 15 kg till < 20 kg

visade att viktbaserade doseringar ledde till en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

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

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

Farmakokinetiken för darunavir i kombination med ritonavir taget en gång dagligen hos 10 behandlingserfarna pediatrika patienter mellan 3 till < 6 år och som vägde minst 14 kg till < 20 kg visade att viktbaserade doseringar resulterade i en darunavirexponering som var jämförbar med den som uppnåddes hos vuxna som fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Dessutom bekräftade farmakokinetisk modellering och simulering av darunavirexponering hos pediatrika patienter mellan 3 till < 18 år de darunavirexponeringar som observerats i kliniska studier och gjorde det möjligt att identifiera de viktbaserade doseringarna av darunavir/ritonavir en gång dagligen till pediatrika patienter som väger minst 15 kg som är antingen ART-naiva eller behandlingserfarna pediatrika patienter utan DRV-RAMs\* och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/L$  (se avsnitt 4.2).

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

### *Äldre*

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

### *Kön*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

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

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

### *Nedsatt leverfunktion*

Darunavir metaboliseras och elimineras primärt via levern. I en flerdosstudie med darunavir och ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen, sågs att de totala plasmakoncentrationerna av darunavir hos personer med lätt (Child-Pugh klass A, n=8) och måttlig (Child-Pugh klass B, n=8) nedsatt leverfunktion var jämförbara med dem hos friska försökspersoner.

Koncentrationerna av obundet darunavir var dock ungefär 55 % (Child-Pugh klass A) respektive 100 % (Child-Pugh klass B) högre. Den kliniska relevansen för denna ökning är okänd, och darunavir ska därför användas med försiktighet. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på darunavirs farmakokinetik har ännu inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

### *Graviditet och postpartum*

Exponeringen för totalt darunavir och ritonavir efter intag av darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen och darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen som en del av en anitretroviral behandling var i allmänhet lägre under graviditet jämfört med postpartum. De farmakokinetiska

parametrarna för obundet (dvs. aktivt) darunavir var mindre reducerade under graviditet jämfört med postpartum på grund av en ökning av den obundna fraktionen av darunavir under graviditet jämfört med postpartum.

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

a n=11 för  $AUC_{12h}$

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

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

Hos kvinnor som fick darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividella värden för totalt darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  33 %, 31 % respektive 30 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  29 %, 32 % respektive 50 % lägre jämfört med postpartum.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

I en studie på råtta var antalet corpora lutea och implantationer lägre vid förekomst av maternell toxicitet. I övrigt sågs inga effekter på parning eller fertilitet vid behandling med darunavir upp till 1 000 mg/kg/dag och exponeringsnivåer under ( $AUC_{0-5}$ -faldig) den kliniskt rekommenderade dosen hos människa. Upp till samma dosnivåer sågs ingen teratogenicitet med darunavir varken i

råtta eller kanin vid behandling ensamt eller i mus vid behandling i kombination med ritonavir. Exponeringsnivåerna var lägre än de vid den rekommenderade kliniska dosen hos människa. I studier av pre- och postnatal utveckling på råttor orsakade darunavir med och utan ritonavir en övergående reduktion av kroppsviktsökning på avkomman före avvänjning och en mindre fördröjning av öppning av ögon och öron observerades. Darunavir i kombination med ritonavir ledde till att färre råttvalpar uppvisade reaktion på oväntade yttre stimuli den 15 lakteringsdagen och till en minskad överlevnad under laktation. Dessa effekter kan vara sekundära till råttvalpars exponering för den aktiva substansen via mjölk och/eller maternell toxicitet. Efter avvänjning påverkades inga funktioner av darunavir givet ensamt eller i kombination med ritonavir. Hos ungråttor som fick darunavir fram till levnadsdag 23-26, sågs en ökad mortalitet, med konvulsioner hos några djur. Mellan levnadsdag 5 och 11 var exponeringen i plasma, lever och hjärna betydligt högre än hos vuxna råttor efter att motsvarande dos i mg/kg givits. Efter levnadsdag 23 var exponeringen jämförbar med den hos vuxna råttor. Den högre exponeringen var troligen åtminstone delvis beroende av att unga djur har omogna läkemedelsnedbrytande leverenzymmer. Ingen behandlingsrelaterad mortalitet sågs hos ungråttor doserade med 1 000 mg/kg darunavir (singeldos) på levnadsdag 26 eller 500 mg/kg (upprepade doser) från levnadsdag 23 till 50. Exponerings- och toxicitetsprofilerna var jämförbara med de som setts hos vuxna råttor.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid (E460)

Krospovidon (E1202)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Tablett, filmdragering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad

Makrogol

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning:

OPA-aluminium-PVC/aluminium endosblister; förpackningsstorlekar med 30x1, 60x1, 90x1 och 180x1 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk:

Vit, ogenomskinlig burk av högdensitetspolyeten (HDPE) försluten med en vit ogenomskinlig barnskyddande polypropenförslutning. Innehåller en cylindrisk behållare fylld med kiselgel som torkmedel. Förpackningsstorlek med 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Amarox Pharma B.V.  
Rouboslaan 32  
2252TR Voorschoten  
Nederländerna

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

MTnr. 58499

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

2020-08-07/ 2025-03-18

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

2026-08-04