

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmdragerade tabletter

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg darunavir.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmdragerade tabletter:

Gulbruna, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, ingraverade med märkningen S1 på ena sidan. Tablettdimensioner: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmdragerade tabletter:

Brunröda, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, ingraverade med märkningen S3 på ena sidan. Tablettdimensioner: 20 x 10 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Darunavir Krka d.d. administrerat tillsammans med kobicistat är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion hos vuxna patienter (se avsnitt 4.2).

Darunavir Krka d.d. 400 och 800 mg tabletter kan användas för att uppnå passande doseringar för behandling av hiv-1-infektion hos vuxna och pediatrika patienter från 3 år och som väger minst 40 kg och är:

- antiretroviralt behandlingsnaiva (ART-naiva) (se avsnitt 4.2).
- ART-erfarna utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ celltal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$ . Vid beslut om att påbörja behandlingen med darunavir hos sådana ART-erfarna patienter, bör genotypisk bestämning vara vägledande för användningen av darunavir (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

### Dosering

Darunavir måste alltid ges oralt tillsammans med kobicistat eller lågdos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Innan behandling med darunavir sätts in skall således produktresumén för kobicistat eller ritonavir studeras. Kobicistat är inte indicerat för regimer med dosering två gånger dagligen eller för användning till den pediatrika populationen.

Detta läkemedel finns endast tillgängligt som filmdragerade tabletter, och är därför inte lämpligt för patienter som inte kan svälja hela tabletter, t.ex. små barn. För användning hos dessa patienter ska tillgängligheten av andra lämpliga beredningsformer av darunavir undersökas.

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

Den rekommenderade doseringen är 800 mg en gång dagligen tillsammans med kobicistat 150 mg en gång dagligen eller ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med mat. Darunavir Krka d.d. 800 mg tabletter kan användas för att uppnå regimen 800 mg en gång dagligen.

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

De rekommenderade doseringarna är enligt följande:

- Till ART-erfarna patienter 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 4.1) kan en doseregim med 800 mg en gång dagligen tillsammans med kobicistat 150 mg en gång dagligen eller ritonavir 100 mg tillsammans med föda användas. Darunavir Krka d.d. 400 och 800 mg tabletter kan användas för att uppnå regimen 800 mg en gång dagligen.
- Till alla andra ART-erfarna patienter eller om hiv-1-genotypbestämning inte är tillgänglig, är den rekommenderade doseringen 600 mg två gånger dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg två gånger dagligen tillsammans med föda. Se produktresumén för Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletter.

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

#### *ART-naiva pediatrika patienter (3-17 år som väger minst 40 kg)*

Den rekommenderade doseringen är 800 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med föda. Dosen kobicistat som ska användas med darunavir till barn under 18 år har inte fastställts.

#### *ART-erfarna pediatrika patienter (3-17 år och som väger minst 40 kg)*

Dosen kobicistat som ska användas med darunavir till barn under 18 år har inte fastställts.

De rekommenderade doseringarna är enligt följande:

- För ART-erfarna 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 4.1) kan en dosering med 800 mg en gång dagligen med ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med föda användas. Darunavir Krka d.d. 400 mg och 800 mg tabletter kan användas för att skapa doseringen 800 mg en gång dagligen.
- För alla andra ART-erfarna patienter eller om genotypisk bestämning av hiv-1 inte finns tillgänglig, beskrivs den rekommenderade doseringen i produktresumén Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletter.

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

### *Råd om glömda doser*

Om patienten har glömt att ta en tablett, och om det gått mindre än 12 timmar sedan en daglig dos av darunavir och/eller kobicistat eller ritonavir normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen darunavir och kobicistat eller ritonavir med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än 12 timmar efter att dosen skulle ha tagits, bör patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat.

Denna anvisning är baserad på halveringstiden för darunavir i närvaro av kobicistat eller ritonavir, och det rekommenderade dosintervallet på cirka 24 timmar.

### Speciella populationer

#### *Äldre*

Information gällande denna population är begränsad och därför ska darunavir 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 får därför inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för darunavir/ritonavir för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Kobicistat har inte studerats på patienter som får dialys och därför kan ingen rekommendation ges avseende användning av darunavir/kobicistat till dessa patienter. Kobicistat hämmar den tubulära utsöndringen av kreatinin och kan leda till måttliga ökningsar av serumkreatinin och måttliga minskningar av kreatininclearance. Således kan användning av kreatininclearance för att uppskatta renal eliminering vara vilseledande. Kobicistat som en farmakokinetisk förstärkare av darunavir ska därför inte sättas in till patienter med kreatininclearance under 70 ml/min om något samtidigt administrerat läkemedel kräver dosjustering baserat på kreatininclearance, t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisopoxil (som fumarat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipovoxil.

För information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat

#### *Pediatrisk population*

Darunavir ska inte användas till pediatrika patienter under 3 års ålder eller som väger under 15 kg (se avsnitt 4.4 och 5.3).

#### *ART-naiva pediatrika patienter (under 3 år eller som väger mindre än 15 kg)*

Inga dosrekommendationer kan göras för denna population.

#### *ART-erfarna pediatrika patienter (3-17 år och som väger minst 40 kg)*

Darunavirexponering hos behandlingsnaiva ungdomar 12 till 17 år som väger minst 40 kg och som fick darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg en gång dagligen har bestämts och befanns vara inom det terapeutiska intervall som fastställts hos vuxna som fått darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg en gång dagligen. Som en konsekvens, eftersom darunavir/ritonavir 800 mg/ 100 mg en gång dagligen också har godkänts för användning av behandlingserfarna vuxna utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) \* och som har plasma hiv-1 RNA <100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$ , gäller samma indikation av darunavir 800 mg en gång dagligen till behandlingserfarna barn 3 till 17 år som väger minst 40 kg. Dosen av darunavir med kobicistat har inte fastställts för den här patientpopulationen.

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

För dosrekommendationer för barn, se produktresumén för Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletter.

Darunavir ska inte användas av barn som väger mindre än 15 kg eftersom dosen för denna population inte har fastställts för ett tillräckligt antal patienter. Darunavir ska inte användas av barn under 3 år på grund av säkerhetsskäl.

#### *Graviditet och postpartum*

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

#### Administreringsätt

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

Gäller för darunavir boosterat med antingen ritonavir eller kobicistat:

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

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

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

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

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, systemisk lidokain
- 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
- 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

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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

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

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

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

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

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 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 iaktas 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).

##### Allvarliga hudutslag

Under det kliniska utvecklingsprogrammet för darunavir/ritonavir (n=3 063) rapporterades allvarliga

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 allvarliga hudreaktioner uppstår. Dessa kan inkludera, men är inte begränsade till, allvarliga utslag eller utslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel - eller ledvärk, blåsor, sår i munhålan, konjunktivit, hepatit och/eller eosinofili.

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

Darunavir innehåller en sulfonamid. 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 för darunavir/ritonavir (n=3 063) 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 laborietester ska utföras innan terapi med darunavir i kombination med kobicistat eller lågdos ritonavir påbörjas och patienter ska övervakas under behandlingen. Ökad ASAT/ALAT-övervakning bör övervägas hos patienter med en underliggande kronisk hepatit, cirros eller hos patienter med förhöjda transaminaser innan behandling, speciellt under de första månaderna av behandling med darunavir i kombination med kobicistat eller lågdos ritonavir.

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

### Patienter med andra samtidiga sjukdomar

#### *Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt för 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). Kobicistat har inte studerats på patienter som får dialys och således kan inga rekommendationer ges avseende användning av darunavir/kobicistat till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

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

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

#### *Patienter med hemofili*

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

#### *Vikt och metabola parametrar*

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

#### Osteonekros

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

#### Immunreaktiveringssyndrom

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

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

#### Läkemedelsinteraktioner

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

#### *Farmakokinetisk förstärkare och samtidiga läkemedel*

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

- Darunavir bostrat med kobicistat är känsligare för CYP3A-induktion: samtidig användning av darunavir/kobicistat och starka CYP3A-inducerare är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3), och samtidig användning av svaga till måttliga CYP3A-inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av darunavir/ritonavir och darunavir/kobicistat med



lopinavir/ritonavir, rifampicin och naturläkemedel som innehåller johannesört, *Hypericum perforatum*, är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

- Till skillnad från ritonavir har kobicistat inga inducerande effekter på enzymer eller transportproteiner (se avsnitt 4.5). Vid byte av farmakokinetisk förstärkare från ritonavir till kobicistat måste försiktighet iaktas de första två behandlingsveckorna med darunavir/kobicistat, särskilt om doser av något samtidigt administrerat läkemedel har titrerats eller justerats vid användning av ritonavir som farmakokinetisk förstärkare. En dosreduktion av det samtidigt administrerade läkemedlet kan behövas i dessa fall.

Efavirenz i kombination med 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 produktresumén för Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletter (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**

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

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

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

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

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

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

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

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

Darunavir och ritonavir är hämmare av CYP3A, CYP2D6 och P-gp. Samtidig administrering av darunavir/ritonavir och läkemedel som i huvudsak metaboliseras via CYP3A och/eller CYP2D6 eller

transporteras av P-gp kan leda till ökad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar.

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 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 och läkemedel som primärt metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. warfarin) och CYP2C19 (t.ex. metadon) kan leda till minskad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket skulle kunna minska eller förkorta deras terapeutiska effekt.

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

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

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

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

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

### **Interaktionstabell**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

Interaktionsprofilen för darunavir beror på om ritonavir eller kobicistat används som farmakokinetisk förstärkare. Darunavir kan således ha olika rekommendationer vid samtidig behandling med andra läkemedel beroende på om läkemedlet är boostat med ritonavir eller kobicistat. Inga interaktionsstudier som visas i tabellen har utförts med darunavir boostat med kobicistat. Samma

rekommendationer gäller, om inget annat anges. För ytterligare information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

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

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

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
<b>Läkemedel per terapiområde</b>	<b>Interaktion Geometrisk medelförändring (%)</b>	<b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<i>Integrashämmare</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir $C_{24h}$ $\downarrow$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ *  * Användning av jämförelse mellan studier mot historiska farmakokinetiska data	Boostrad darunavir och dolutegravir kan användas utan dosjustering.
Raltegravir	Vissa kliniska studier antyder att raltegravir kan orsaka en måttlig sänkning av plasmakoncentrationerna av darunavir.	För närvarande verkar raltegravirs påverkan på darunavirs plasmakoncentrationer inte vara kliniskt relevant. Boostrad darunavir och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.
<i>Nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC $\downarrow$ 9% didanosin $C_{min}$ ND didanosin $C_{max}$ $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	Boostrad darunavir och didanosin kan användas utan dosjusteringar. Didanosin administreras på fastande mage, dvs. 1 timme före eller 2 timmar efter boostrad darunavir givet med mat.
Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen	tenofovir AUC $\uparrow$ 22% tenofovir $C_{min}$ $\uparrow$ 37% tenofovir $C_{max}$ $\uparrow$ 24% #darunavir AUC $\uparrow$ 21% #darunavir $C_{min}$ $\uparrow$ 24% #darunavir $C_{max}$ $\uparrow$ 16%  ( $\uparrow$ tenofovir pga. effekt på MDR-1-transport i njurtubuli)	Kontroll av njurfunktion kan vara indicerat när boostrad darunavir ges i kombination med tenofovirdisoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel.  Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat minskar kreatininclearance. Se avsnitt 4.4 om kreatininclearance används för dosjustering av tenofovirdisoproxil.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid $\leftrightarrow$ Tenofovir $\uparrow$	Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofoviralafenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning av boostrad darunavir.
Abakavir	Ej studerat. Baserat på de olika	Boostrad darunavir kan användas

Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	elimineringssvägarna 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 boostad darunavir.	med dessa NRTI-preparat utan dosjustering.  Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat minskar kreatininclearance. Se avsnitt 4.4 om kreatininclearance används för dosjustering av emtricitabin eller lamivudin.
<b>Icke-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15%  (↑ efavirenz från CYP3A hämning) (↓ darunavir från CYP3A induktion)	Klinisk kontroll för toxicitet i centrala nervsystemet förknippad med ökad exponering för efavirenz kan vara indicerat när darunavir/lågdos ritonavir ges i kombination med efavirenz.  Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimal C <sub>min</sub> 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).  Samtidig administrering med darunavir administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Etravirin 100 mg två gånger dagligen	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och etravirin 200 mg två gånger dagligen kan användas utan dosjusteringar.  Samtidig administrering med darunavir administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Nevirapin 200 mg två gånger dagligen	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapine C <sub>max</sub> ↑ 18%  #darunavir: koncentrationer överensstämde med historiska data.  (↑ nevirapin pga. CYP3A inhibition)	Kombinationen darunavir/lågdos ritonavir kan användas med nevirapin utan dosjusteringar.  Samtidig administrering med darunavir administrerat tillsammans med kobicistat rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin 150 mg en gång dagligen	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Boostad darunavir och rilpivirin kan användas utan dosjusteringar.
<b>Proteashämmare (PI) – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir<sup>†</sup></b>		
Atazanavir	atazanavir AUC ↔	Atazanavir kan användas med

<p>300 mg en gång dagligen</p>	<p>atazanavir AUC ↔  atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52%  atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11%  # darunavir AUC ↔  # darunavir C<sub>min</sub> ↔  # darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: jämförelse av atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen mot atazanavir 300 mg en gång dagligen i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen.</p> <p>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen i kombination med atazanavir 300 mg en gång dagligen.</p>	<p>darunavir/lågdos ritonavir utan dosjusteringar.</p> <p>Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg två gånger dagligen</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23%  indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%  indinavir C<sub>max</sub> ↔  # darunavir AUC ↑ 24%  # darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%  # darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: jämförelse av indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen mot indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg två gånger dagligen.</p> <p>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg två gånger dagligen.</p>	<p>Vid användning i kombination med darunavir/lågdos ritonavir, kan dosjusteringar av indinavir från 800 mg två gånger dagligen till 600 mg två gånger dagligen vara motiverat vid intolerans.</p> <p>Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).</p>
<p>Sakvinavir 1000 mg två gånger dagligen</p>	<p># darunavir AUC ↓ 26%  # darunavir C<sub>min</sub> ↓ 42%  # darunavir C<sub>max</sub> ↓ 17%  sakvinavir AUC ↓ 6%  sakvinavir C<sub>min</sub> ↓ 18%  sakvinavir C<sub>max</sub> ↓ 6%</p> <p>Sakvinavir: jämförelse av sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen mot sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg två gånger dagligen.</p> <p>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med sakvinavir 1000 mg två gånger dagligen.</p>	<p>Darunavir/lågdos ritonavir bör inte kombineras med sakvinavir.</p> <p>Darunavir administrerat tillsammans med kobicistat ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare i form av samtidig administrering med en hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).</p>
<p><b>Proteashämmare (PI) - med samtidig administrering av lågdos ritonavir †</b></p>		

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51%‡ darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%‡	På grund av en 40%-ig minskning av exponeringen (AUC) för darunavir har lämpliga doser vid denna kombination inte fastställts. Samtidig användning av boostrad darunavir och kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%	
‡ baserat på icke dosnormaliserade värden		
<b>CCR5-ANTAGONISTER</b>		
Maravirok 150 mg två gånger dagligen	maravirok AUC ↑ 305% maravirok C <sub>min</sub> ND maravirok C <sub>max</sub> ↑ 129%  darunavir-, ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data.	Dosen av maravirok bör vara 150 mg två gånger dagligen när det administreras tillsammans med boostrad darunavir.
<b>α1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER</b>		
Alfuzosin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas darunavir öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av boostrad darunavir 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 boostrad darunavir	Samtidig användning med boostrad darunavir kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression
<b>MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexileti Propafenon	Ej studerat. Boostrad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning).	Försiktighet är motiverad och om möjligt rekommenderas kontroll av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering med boostrad darunavir.
Amiodaron Bepidil Dronedaron Kinidin Ranolazin		Boostrad darunavir och amiodaron, bepidil, dronedaron, kinidin eller ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg singeldos	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C <sub>min</sub> ND digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29%  (↑ digoxin, hämning av P-gp kan vara en trolig förklaring)	Med tanke på att digoxin har ett smalt terapeutiskt index, bör lägsta möjliga dos av digoxin ordineras initialt om digoxin ges till patienter som står på behandling med boostrad darunavir. Digoxindosen ska titreras noggrant för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms
<b>ANTIBIOTIKA</b>		

Klaritromycin 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↑ 57% klaritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%  Koncentrationen av 14-OH-klaritromycin var inte mätbar vid kombination med darunavir/ritonavir.  (↑ klaritromycin som en följd av hämning av CYP3A4 och möjlig hämning av P-gp)	Försiktighet ska iakttas när klaritromycin kombineras med boostrad darunavir.  För patienter med nedsatt njurfunktion se produktresumén för klaritromycin för rekommenderad dos.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Apixaban Dabigatranetexilat 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 och dessa antikoagulantia rekommenderas inte.
Warfarin	Ej studerat. Warfarinkoncentrationerna kan påverkas vid samtidig administrering med boostrad darunavir.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin kombineras med boostrad darunavir.
<b>ANTIEPILEPTIKA</b>		
Fenobarbital Fenytoin	Ej studerat. Fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och dess farmakokinetiska förstärkare (induktion av CYP450 enzymer).	Darunavir/lågdos ritonavir ska inte användas i kombination med dessa läkemedel.  Användning av dessa läkemedel med darunavir/kobicistat är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Karbamazepin 200 mg två gånger dagligen	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54% karbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Ingen dosjustering rekommenderas för darunavir/lågdos ritonavir. Om det finns behov av att kombinera darunavir/lågdos ritonavir och karbamazepin ska patienterna följas med avseende på potentiella karbamazepinrelaterade biverkningar. Karbamazepinkoncentrationerna ska följas och dosen ska titreras till adekvat behandlingssvar. Baserat på de resultat man får kan karbamazepindosen behöva minskas med 25% till 50% i närvaro av darunavir/lågdos ritonavir.  Användning av karbamazepin och darunavir tillsammans med kobicistat är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
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 och klonazepam.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37%	Om antidepressiva administreras samtidigt med boostrad darunavir

<p>Sertralin 50 mg en gång dagligen</p> <p>Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon</p>	<p>paroxetin <math>C_{max}</math> ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir <math>C_{min}</math> ↔ # darunavir <math>C_{max}</math> ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin <math>C_{min}</math> ↓ 49% sertralin <math>C_{max}</math> ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 6% # darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Till skillnad från dessa data med darunavir/ritonavir, kan darunavir/kobicistat öka dessa antidepressiva läkemedels plasmakoncentrationer (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning).</p> <p>Samtidig användning av boostrad darunavir och dessa antidepressiva kan öka koncentrationerna av det antidepressiva läkemedlet. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning).</p>	<p>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 boostrad darunavir kontrolleras avseende antidepressivt svar.</p> <p>Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir och dessa antidepressiva och en dosjustering av det antidepressiva läkemedlet kan vara nödvändig.</p>
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
<p>Metformin</p>	<p>Ej studerat. Baserat på teoretiska överväganden förväntas darunavir administrerat tillsammans med kobicistat öka plasmakoncentrationer av metformin (MATE1-hämning)</p>	<p>Noggrann patientkontroll och dosjustering av metformin rekommenderas till patienter som tar darunavir samtidigt med kobicistat (gäller ej för darunavir administrerat tillsammans med ritonavir).</p>
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<p>Vorikonazol</p>	<p>Ej studerat. Ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. (inducerar CYP450-enzym)</p> <p>Koncentrationer av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering med kobicistat. (hämning av CYP450-enzym)</p>	<p>Vorikonazol ska inte administreras med boostrad darunavir om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.</p>
<p>Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol</p> <p>Klotrimazol</p>	<p>Ej studerat. Boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationerna av antimykotika och posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan öka darunavirkoncentrationen. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning).</p> <p>Ej studerat. Samtidig systemisk användning av klotrimazol och boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller klotrimazol. darunavir <math>AUC_{24h}</math> ↑ 33% (baserat på en populationsfarmakokinetisk modell)</p>	<p>Försiktighet är motiverad och klinisk kontroll rekommenderas. När samtidig administrering krävs ska den dagliga dosen av itrakonazol inte överstiga 200 mg.</p>
<b>MEDEL MOT GIKT</b>		
<p>Kolkicin</p>	<p>Ej studerat. Samtidig användning av kolkicin och boostrad darunavir kan öka exponeringen av kolkicin. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)</p>	<p>En reducering av kolkicindosen eller ett avbrott av kolkicinbehandlingen rekommenderas hos patienter med</p>



		normal njur- eller leverfunktion när behandling med boostrad darunavir är nödvändig. Kolkicin och boostrad darunavir är kontraindicerad till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).
<b>ANTIMALARIAMEDEL</b>		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinationen av boostrad 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 Rifapentin	Ej studerat. Rifapentin och rifampicin är starka CYP3A4 inducerare och har visats orsaka en uttalad sänkning av koncentrationen av andra proteashämmare vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling (CYP450 enzyminduktion). Under de försök som gjorts för att kompensera den minskande exponeringen, genom att öka dosen av andra proteashämmare med lågdos ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats med rifampicin.	Kombinationen rifapentin och boostrad darunavir rekommenderas inte.  Kombinationen av rifampicin och boostrad darunavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin 150 mg en gång varannan dag	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39%  ** summa av aktiva delar av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl) 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-desacetylrifabutin. Dessutom ökade AUC för summan av de aktiva delarna av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl) 1,6 gånger, medan C <sub>max</sub> fortfarande var jämförbar. Data på jämförelse med en 150 mg en gång dagligen referensdos saknas.	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 darunavir administrerad tillsammans med ritonavir. Vid säkerhetsproblem bör ytterligare ökning av doseringsintervallen för rifabutin och/eller övervakning av rifabutinnivåerna övervägas. Officiell vägledning för lämplig behandling av tuberkulos hos hiv-infekterade patienter bör beaktas.  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 är en inducerare av och ett substrat för CYP3A4.) En ökning av den systemiska exponeringen för darunavir observerades när darunavir administrerat tillsammans med 100 mg ritonavir även administrerades tillsammans med rifabutin (150 mg en gång varannan dag).	rifabutin i andra doser än 300 mg/dag.  Samtidig administrering av darunavir tillsammans med kobicistat och rifabutin rekommenderas inte.
<b>CYTOSTATIKA</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin          Everolimus	Ej studerat. Boostrad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa cytostatika. (CYP3A-hämning)	Koncentrationer av dessa läkemedel kan vara förhöjda vid samtidig administrering med boostrad darunavir. Detta kan leda till en eventuell ökning av biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel. Försiktighet ska iaktas när ett av dessa cytostatikum kombineras med boostrad darunavir.  Samtidig användning av everolimus och boostrad darunavir rekommenderas inte.
<b>TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL</b>		
Tikagrelor	Ej studerat. Samtidig administrering med boostrad darunavir kan leda till en kraftig ökning av exponering av tikagrelor.	Samtidig administrering av boostrad darunavir tillsammans med tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).  Användning av andra trombocyttaggregationshämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas.
<b>ANTIPSYKOTIKA/NEUROLPETIKA</b>		
Kvetiapin	Ej studerat. Boostrad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av detta antipsykotikum. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av boostrad darunavir och kvetiapin är kontraindicerad eftersom det kan öka kvetiapin-relaterad toxicitet. Ökade koncentrationer av kvetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin  Lurasidon Pimozid Sertindol	Ej studerat. Boostrad 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 boostrad darunavir.  Samtidig administrering av boostrad darunavir och lurasidon, pimozid eller sertindol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)
<b>BETABLOCKERARE</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ej studerat. Boostrad darunavir förväntas öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir och betablockerare. En lägre dos av betablockeraren ska övervägas.
<b>KALCIUMANTAGONISTER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin	Ej studerat. Boostrad darunavir kan förväntas öka plasmakoncentrationerna av kalciumkanalblockerare.	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa

Nicardipin Nifedipin Verapamil	(CYP3A-hämning och/eller CYP2D6-hämning)	läkemedel administreras med bostrad darunavir.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Kortikosteroider som främst metaboliseras via CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	Flutikason: i en klinisk studie där ritonavir 100 mg kapslar två gånger dagligen administrerades tillsammans med 50 µg flutikasonpropionat intranasalt (4 gånger dagligen) i 7 dagar till friska försökspersoner, ökade plasmakoncentrationerna av flutikasonpropionat signifikant, medan däremot basalnivåerna av kortisol minskade med cirka 86% (90% konfidensintervall 82–89%). Större effekter kan förväntas när flutikason inhaleras. Systemiska kortikosteroideffekter inklusive Cushings syndrom och adrenal suppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir och inhalerat eller intranasalt administrerat flutikason. Effekterna av hög systemisk exponering för flutikason på plasmanivåerna av ritonavir har ännu inte fastställts.  Andra kortikosteroider: interaktion ej studerad. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av bostrad darunavir, vilket ger reducerade serumkoncentrationer av kortisol	Samtidig användning av bostrad darunavir och kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A (t.ex. flutikasonpropionat eller andra inhalerade eller nasala kortikosteroider) 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 CYP3Ametabolism, t.ex. beklometason för intranasalt bruk eller inhalationsbruk, ska övervägas, i synnerhet vid längre tids användning.
Dexametason (systemisk)	Ej studerat. Dexametason kan minska plasmakoncentrationen av darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexametason ska användas med försiktighet i kombination med bostrad darunavir.
<b>ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och bostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationen av bosentan. Bosentan förväntas minska plasmakoncentrationer av darunavir och/eller dessa farmakokinetiska förstärkare. (CYP3A-induktion)	Vid samtidig administrering med darunavir och lågdos ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan följas.  Samtidig administrering av darunavir tillsammans med kobicistat och bosentan rekommenderas inte.
<b>DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)</b>		
<i>NS3-4A-proteashämmare</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Bostrad darunavir kan öka exponeringen för grazoprevir. (CYP3A- och OATP1B-hämning)	Samtidig användning av bostrad darunavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)
Boceprevir 800 mg tre gånger dagligen	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera bostrad darunavir med boceprevir.
Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159%	Bostrad darunavir bör inte

	<p>simeprevir <math>C_{\min}</math> ↑ 358%  simeprevir <math>C_{\max}</math> ↑ 79%  darunavir AUC ↑ 18%  darunavir <math>C_{\min}</math> ↑ 31%  darunavir <math>C_{\max}</math> ↔</p> <p>Dosen av simeprevir i den här interaktionsstudien var 50 mg vid administrering tillsammans med darunavir/ritonavir jämfört med 150 mg i gruppen som bara fick simeprevir.</p>	administreras med simeprevir.
<b>NATURLÄKEMEDEL</b>		
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ej studerat. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir eller dess farmakokinetiska förstärkare. (CYP450-induktion).	Boostrad darunavir får inte användas samtidigt med produkter som innehåller Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (se avsnitt 4.3). Om en patient redan tar Johannesört skall detta avslutas och virusnivåerna om möjligt kontrolleras. Exponering för darunavir (och även exponering för ritonavir) kan öka efter att Johannesört har avslutats. Den inducerande effekten kan kvarstå under minst två veckor efter avslutad behandling med Johannesört.
<b>HMG CO-A REDUKTASHÄMMARE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ej studerat. Lovastatin och simvastatin förväntas ha tydligt förhöjda plasmakoncentrationer när de administreras med boostrad darunavir. (CYP3A4-hämning)	Ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och lovastatin kan förorsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av boostrad darunavir med lovastatin och simvastatin är således kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen	<p>atorvastatin AUC ↑ 3-4 faldig  atorvastatin <math>C_{\min}</math> ↑ ≈ 5,5-10 faldig  atorvastatin <math>C_{\max}</math> ↑ ≈ 2 faldig  #darunavir/ritonavir</p> <p>atorvastatin AUC ↑ 290%<sup>Ω</sup>  atorvastatin <math>C_{\max}</math> ↑ 319%<sup>Ω</sup>  atorvastatin <math>C_{\min}</math> ND<sup>Ω</sup>  <sup>Ω</sup> med darunavir/kobicistat 800/150 mg</p>	När administrering av atorvastatin med boostrad darunavir önskas, bör startdosen av atorvastatin vara 10 mg en gång dagligen. En successiv dosökning av atorvastatin kan anpassas efter det kliniska svaret
Pravastatin 40 mg enkeldos	<p>pravastatin AUC ↑ 81%<sup>¶</sup>  pravastatin <math>C_{\min}</math> ND  pravastatin <math>C_{\max}</math> ↑ 63%</p> <p><sup>¶</sup> en upp till 5-faldig ökning observerades hos en begränsad undergrupp patienter.</p>	När administrering av pravastatin med boostrad darunavir krävs, bör startdosen av pravastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten kontrolleras.
Rosuvastatin 10 mg en gång dagligen	<p>rosuvastatin AUC ↑ 48%<sup>  </sup>  rosuvastatin <math>C_{\max}</math> ↑ 144%<sup>  </sup></p> <p><sup>  </sup> baserat på publicerade data med darunavir/ritonavir</p> <p>rosuvastatin AUC ↑ 93%<sup>§</sup>  rosuvastatin <math>C_{\max}</math> ↑ 277%<sup>§</sup></p>	När administrering av rosuvastatin med boostrad darunavir krävs, bör startdosen av rosuvastatin vara den lägsta möjliga och därefter titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas.

	rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> § med darunavir/kobicistat 800/150 mg	
<b>ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL</b>		
Lomitapid	Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad darunavir öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Boostrad darunavir kan administreras samtidigt med H <sub>2</sub> -receptorantagonister utan dosjusteringar.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Ej studerat. Exponeringen för dessa immunsuppressiva medel ökar vid samtidig administrering med boostrad darunavir. (CYP3A-hämning)	Terapeutisk läkemedelskontroll av immunsuppressiva medel måste utföras vid samtidig administrering.  Samtidig användning av everolimus och boostrad darunavir rekommenderas inte.
<b>BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION</b>		
Salmeterol	Ej studerat. Samtidig användning av salmeterol och boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationen av salmeterol.	Samtidig användning av salmeterol och boostrad darunavir rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till ökad risk för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, innefattande QT-förlängning, hjärtklappning och sinustakykardi.
<b>NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE</b>		
Metadon individuell dos mellan 55 mg och 150 mg en gång dagligen	(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%  Darunavir/kobicistat kan däremot öka plasmakoncentrationerna av metadon (se produktresumén för kobicistat).	Det krävs ingen dosjustering av metadon när samtidig administrering med boostrad darunavir påbörjas. En justering av metadondosen kan emellertid vara nödvändig vid samtidig administrering under en längre tidsperiod. Klinisk övervakning rekommenderas därför eftersom underhållsdosen kan behöva justeras hos vissa patienter.
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg–16/4 mg en gång dagligen	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> ND naloxon C <sub>max</sub> ↔	Den kliniska relevansen av ökningen av de farmakokinetiska parametrarna för norbuprenorfin har inte fastställts. Förmodligen krävs ingen dosjustering för buprenorfin vid samtidig administrering med boostrad darunavir, men noggrann klinisk övervakning vad gäller tecken på opiattoxicitet rekommenderas.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad darunavir öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av boostrad darunavir med dessa analgetika.

<b>ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL</b>		
Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg en gång dagligen)	drospirenon AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>€</sup> etinylestradiol AUC ↓ 30% <sup>€</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> med darunavir/kobicistat	Om darunavir administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av den potentiella risken för hyperkalemi.
Etinylestradiol Noretisteron 35 µg/1 mg en gång dagligen	etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> noretisteron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretisteron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> noretisteron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> med darunavir/ritonavir	Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras med boostrad darunavir.  Patienter som använder östrogener som hormonersättningsbehandling bör kontrolleras kliniskt avseende tecken på östrogenbrist.
<b>FOSFODIESTERASER, TYP 5 (PDE5) –HÄMMARE</b>		
För behandling av erektil dysfunktion  Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaktionsstudie <sup>#</sup> observerades en jämförbar systemisk exponering för sildenafil vid en enkel dos om 100 mg sildenafil ensamt och en enkel dos om 25 mg sildenafil tillsammans med darunavir/lågdos ritonavir.	Kombinationen avanafil och boostrad darunavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av andra PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med boostrad darunavir ska ske med försiktighet. Om samtidig användning av boostrad darunavir med sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerat, rekommenderas sildenafil i en enkel dos som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, vardenafil i en enkel dos som inte överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller tadalafil i en enkel dos som inte överstiger 10 mg under 72 timmar.
För behandling av pulmonell arteriell hypertension  Sildenafil Tadalafil	Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil eller tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension och boostrad darunavir kan öka plasmakoncentrationen av sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hämning)	En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell hypertension för samtidig administrering av boostrad darunavir har inte fastställts. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med sildenafil (inklusive synstörningar, hypotoni, förlängd erektion och synkope). Därför är samtidig administrering av boostrad darunavir 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 boostrad darunavir ritonavir rekommenderas inte.
<b>PROTONPUMPSHÄMMARE</b>		
Omeprazol 20 mg en gång dagligen	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔	Boostrad darunavir kan administreras samtidigt med

	#darunavir C <sub>max</sub> ↔	protonpumpshämmare utan dosjusteringar
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralt) Zoldipem	Ej studerat. Sedativa/hypnotika metaboliseras i hög grad av CYP3A. Samtidig administrering med boosterad darunavir kan leda till en stor ökning av koncentrationerna av dessa läkemedel.  Om parenteralt midazolam administreras tillsammans med boosterad darunavir 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 boosterad darunavir och dessa sedativa/hypnotika och en lägre dos sedativa/hypnotika bör övervägas.  Om parenteralt midazolam administreras tillsammans med boosterad darunavir 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.
Midazolam (oral) Triazolam		Boosterad darunavir med triazolam eller oralt midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

# 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, nelfinavir och tipranavir) har inte fastställts hos hiv-patienter. Enligt rådande behandlingsriktlinjer rekommenderas i allmänhet inte behandling med dubbla proteashämmare.

‡ Studie genomfördes med tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

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

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

Darunavir samadministrerad med kobicistat eller 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 vid höga nivåer (1 000 mg/kg/dag). Med hänsyn både till risken för överföring av hiv samt eventuella biverkningar hos det ammade barnet, ska mödrar uppmanas att under inga omständigheter amma vid behandling med Darunavir Krka d.d.

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Summering av säkerhetsprofilen

Under det kliniska utvecklingsprogrammet (n=2 613 behandlingserfarna individer som påbörjade terapi med 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.

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

För information om kobicistat, se produktresumén för kobicistat.

##### Tabell med lista över biverkningar

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

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

MeDRA organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	
mindre vanliga	herpes simplex
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
mindre vanliga	trombocytopeni, neutropeni, anemi, leukopeni
sällsynta	förhöjt eosinofilantal
<i>Immunsystemet</i>	
mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom, (läkemedels)överkänslighet



<i>Endokrina systemet</i>	
mindre vanliga	hypotyroidism, förhöjd nivå av tyreoidastimulerande hormon i blod
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
mindre vanliga	gikt, anorexi, minskad aptit, viktminskning, viktökning, hyperglykemi, insulinresistens, sänkt nivå av HDL (high density lipoprotein), ökad aptit, polydipsi, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blod
<i>Psykiska störningar</i>	
vanliga	sömlöshet
mindre vanliga	depression, desorientering, ångest, sömnstörning, onormala drömmar, mardrömmar, minskad libido
sällsynta	förvirringstillstånd, förändrat humör, rastlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
vanliga	huvudvärk, perifer neuropati, yrsel
mindre vanliga	letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, uppmärksamhetsstörning, minnesförsämring, somnolens
sällsynta	synkope, kramp, ageusi, störd sömnrhythm
<i>Ögon</i>	
mindre vanliga	konjunktival hyperemi, torra ögon
sällsynta	synrubbing
<i>Öron och balansorgan</i>	
mindre vanliga	vertigo
<i>Hjärtat</i>	
mindre vanliga	myokardinfarkt, angina pectoris, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi
sällsynta	akut myokardinfarkt, sinusbradykardi, palpitationer
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	hypertoni, blodvallning
<i>Andningsvägar, bröstorg 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 fosfat 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, xerodema
ingen känd frekvens	toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	myalgi, osteonekros, muskelkramper, muskelsvaghet, artralgi, extremitetsmärta, 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
<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

*Biverkningar observerade med darunavir/kobicistat hos vuxna patienter*

MeDRA organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	
vanliga	(läkemedels)överkänslighet
mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	anorexi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hyperlipidemi
<i>Psykiska störningar</i>	
vanliga	onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mycket vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	diarré, illamående
vanliga	kräkningar, buksmärta, uppspänd buk, dyspepsi, flatulens, förhöjda pankreasenzym
mindre vanliga	akut pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	förhöjd nivå av leverenzym
mindre vanliga	hepatit*, cytolytisk hepatit*

<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mycket vanliga	utslag (inkluderande makulära, makulopapulösa, papulösa, erytematösa, kliande utslag, generaliserade utslag och allergisk dermatit)
vanliga	angioödem, klåda, urtikaria
sällsynta	läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom*, Stevens-Johnsons syndrom*
ingen känd frekvens	toxisk epidermal nekrolys*, akut generaliserad exantematös pustulos*
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
vanliga	myalgi
mindre vanliga	osteonekros*
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
mindre vanliga	gynekomasti*
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
vanliga	trötthet
mindre vanliga	asteni
<i>Undersökningar</i>	
vanliga	förhöjt blodkreatinin

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

### 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 allvarliga hudutslag se varningarna i avsnitt 4.4. I en enarmad studie som undersökte darunavir 800 mg en gång dagligen i kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen och andra antiretrovirala läkemedel, avbröt 2,2 % av patienterna behandlingen på grund av utslag.

Under det kliniska utvecklingsprogrammet för raltegravir till behandlingserfarna patienter sågs utslag, oavsett orsak, oftare med regimer som innehöll 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).

#### *Muskuloskeletala avvikelser*

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

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

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) 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 darunavir tabletter tillsammans med lågdos ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.
- 21 ART-erfarna hiv-1-infekterade pediatrika patienter från 3 till < 6 år som vägde 10 kg till < 20 kg (16 deltagare vägde från 15 kg till < 20 kg) som behandlades med 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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Erfarenhet av akut överdos med darunavir samadministrerat med kobicistat eller lågdos ritonavir hos människa är begränsad. Engångsdoser om upp till 3 200 mg darunavir som oral lösning ensamt och upp till 1 600 mg av tablettformuleringen av darunavir i kombination med ritonavir har administrerats till friska frivilliga utan 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 ( $K_D$  är  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Det hämmar selektivt delningen av hiv-kodade Gag-Pol polyproteiner i virusinfekterade celler och förhindrar därmed bildandet av fullt utvecklade infektiösa viruspartiklar.

### Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

### Resistens

*In vitro*-selektionen av darunavirresistent virus från vildtyps hiv-1 var långsam ( $> 3$  år). Selektade virus kunde inte växa i närvaro av darunavirkoncentrationer över 400 nM. Virus selektade 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  $EC_{50}$  (FC) var förknippad med ett minskat virologiskt svar. En nedre och övre klinisk cut-off på 10 och 40 identifierades. Isolat med baseline  $FC \leq 10$  är känsliga; isolat med  $FC > 10$  till 40 har nedsatt känslighet; isolat med  $FC > 40$  är resistent (se Kliniska resultat).

Virus som isolerats från patienter behandlade med 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 Vecka 192	ODIN Vecka 48		TITAN Vecka 48
	Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N=343	Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen N=296	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen N=298
Totalt antal med	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)

virologisk svikt <sup>a</sup> , n (%)				
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Försökspersoner som aldrig uppvisade respons	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint-genotyper som utvecklar mutationer <sup>b</sup> vid endpoint, n/N				
Primära (major) PI-mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint fenotyper som visar förlust av känslighet för PI vid endpoint jämfört med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/56	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	1/25

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

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

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

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

<sup>a</sup> Virologisk svikt definierades som: aldrig hämmad: bekräftad minskning av hiv-1 RNA med < 1 log<sub>10</sub> jämfört med baseline och ≥ 50 kopior/ml vecka 8; rebound: hiv-1 RNA < 50 kopior/ml följt av bekräftad hiv-1 RNA till ≥ 400 kopior/ml eller bekräftad ökning av > 1 log<sub>10</sub> hiv-1 RNA från nadir; avbrott med hiv-1 RNA ≥ 400 kopior/ml vid senaste besöket

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

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

### Korsresistens

Darunavir FC var mindre än 10 för 90% av 3 309 kliniska isolat resistent mot amprenavir, atazanavir,

indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, 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. I de fall med virologisk svikt som sågs i GS-US-216-130-studien observerades ingen korsresistens med andra hiv-proteashämmare.

#### Kliniska resultat

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

#### Vuxna patienter

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

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

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

Resultat vecka 48	GS-US-216-130		
	Behandlingsnaiva darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen+ OBR N=295	Behandlingserfarna darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen + OBR N=18	Alla patienter darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen. + OBR N=313
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Medel förändring av hiv-1 RNA log från baseline (log <sub>10</sub> kopior/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Medel förändring av CD4+ cellantal från baseline <sup>b</sup>	+174	+102	+170

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

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

##### Effekt av darunavir 800 mg en gång dagligen samadministrerat med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos ART-naiva patienter

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

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

ARTEMIS						
Resultat	Vecka 48 <sup>a</sup>			Vecka 96 <sup>b</sup>		
	Darunavir/	Lopinavir/	Behandlings	Darunavir/	Lopinavir/	Behandlings

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

<sup>a</sup> Data baserat på analyser vid vecka 48

<sup>b</sup> Data baserat på analyser vid vecka 96

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

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

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

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

Effekten av darunavir 800 mg en gång dagligen samadministrerat med 100 mg ritonavir en gång dagligen hos ART-erfarna patienter

**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 genotyppersistens inte visat på förekomst av DRV-RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) och som hade hiv-1 RNA > 1000 kopior/ml. Effektanalys är baserad på 48 veckors behandling (se tabell nedan). I båda armarna användes en optimerad bakgrundsregim (OBR) med ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Resultat	Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen+ OBR N=296	Behandlingsskillnad (95% CI för differensen)
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Med baseline hiv-1 RNA (kopior/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ cellantal (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)



Med hiv-1-subtyp			
Typ B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Annan <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Medel förändring av CD4+ cellantal från baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

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

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

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

<sup>d</sup> Skillnad i medeltal

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

Efter 48 veckors behandling med 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-inferioritymarginalen 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 ≥ 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.

### Pediatriiska patienter

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

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

DIONE	
<i>Resultat vecka 48</i>	Darunavir/ritonavir N=12
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
Procentförändring av CD4+ från baseline <sup>b</sup>	14
Medelförändring av antal CD4+-celler från baseline <sup>b</sup>	221
≥ 1,0 log <sub>10</sub> minskning av virusnivå i plasma från baseline	100 %

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

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

För ytterligare resultat av kliniska prövningar hos ART-erfarna vuxna och pediatriiska patienter, hänvisas till produktresumén för Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletter.

### *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 34 gravida kvinnor (17 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 29 patienter som kvarstod på antiretroviral behandling till och med förlossningen. Inga nya, kliniskt relevanta fynd sågs jämfört med den kända säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir hos hiv-1-infekterade vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

### Absorption

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

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

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

### Distribution

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

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

### Metabolism

*In vitro*-försök med humana levermikrosomer indikerar att darunavir primärt genomgår oxidativ metabolism. Darunavir metaboliseras i stor utsträckning via det hepatiska CYP-systemet och nästan uteslutande av isoenzym CYP3A4. En  $^{14}\text{C}$ -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

behandlingsserfarna 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 antiretroviral behandling var i allmänhet lägre under graviditet jämfört med postpartum. De farmakokinetiska parametrarna för obundet (dvs. aktivt) darunavir var mindre reducerade under graviditet jämfört med postpartum på grund av en ökning av den obundna fraktionen av darunavir under graviditet jämfört med postpartum.

<b>Farmakokinetiska resultat för totalt darunavir efter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum</b>			
<b>Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde ± SD)</b>	<b>Graviditetens andra trimester (n=11)<sup>a</sup></b>	<b>Graviditetens tredje trimester (n=11)</b>	<b>Postpartum (6-12 veckor) (n=11)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4,601 ± 1,125	5,111 ± 1,517	6,499 ± 2,411
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	38,950 ± 10,010	43,700 ± 16,400	55,300 ± 27,020
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1,980 ± 839,9	2,498 ± 1,193	2,711 ± 2,268

<sup>a</sup> n=10 för AUC<sub>12h</sub>

<sup>b</sup> exkluderar C<sub>min</sub>-värde under LLOQ, n=10 för postpartum

<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=16)</b>	<b>Graviditetens tredje trimester (n=14)</b>	<b>Postpartum (6-12 veckor) (n=15)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4,988 ± 1,551	5,138 ± 1,243	7,445 ± 1,674
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	61,303 ± 16,232	60,439 ± 14,052	94,529 ± 28,572
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1,193 ± 509	1,098 ± 609	1,572 ± 1,108

<sup>a</sup> n=12 för postpartum, n=15 för andra trimester och n=14 för tredje trimestern

Hos kvinnor som fick darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividella värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> och C<sub>min</sub> 28 %, 24 % respektive 17 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> och C<sub>min</sub> 19 % respektive 17 % 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> och C<sub>min</sub> 34 %, 34 % respektive 32 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> och C<sub>min</sub> 31 %, 35 % 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 blodkroppsparametrar observerades, samt ökad aktiverad partiell tromboplastintid.

Förändringar observerades i lever (hepatocyt hypertrofi, vakuolisering, ökning av leverenzym) och tyreoida (follikulär hypertrofi). Hos råtta gav kombinationen darunavir och ritonavir upphov till en

mindre ökning av effekten på röda blodkroppsp parametrar, lever och tyreoida och ökad förekomst av fibrosor 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 råttor 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 råttor 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 ökning 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 råttor var mellan 0,7 och 1 gång.

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), kromosomavvikelse i humana lymfocyter samt mikrokärntest på mus *in vivo*.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Tabletkärna:*

Cellulosa, mikrokristallin  
Krospovidon  
Hydroxipropylcellulosa  
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri  
Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid (Cellulosa, mikrokristallin; Kiseldioxid, kolloidal vattenfri)  
Magnesiumstearat (E470b)

*Filmdragering:*

Poly(vinylalkohol)  
Makrogol  
Titandioxid (E171)  
Talk (E553b)  
Järnoxid, gul (E172) – *endast för 400 mg filmdragerade tabletter*  
Järnoxid, röd (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*400 mg filmdragerade tabletter:*

Burk (HDPE), barnskyddande säkerhetsförseglad PP-förlutning med torkmedel:

- 30 tabletter: 1 burk med 30 filmdragerade tabletter.
- 60 tabletter: 2 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter.
- 90 tabletter: 3 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter.
- 180 tabletter: 6 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter.

*800 mg filmdragerade tabletter:*

Burk (HDPE), barnskyddande säkerhetsförseglad PP-förlutning med torkmedel:

- 30 tabletter: 1 burk med 30 filmdragerade tabletter.
- 90 tabletter: 3 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

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

*400 mg filmdragerade tabletter:*

30 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/001  
60 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/002  
90 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/003  
180 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/004

*800 mg filmdragerade tabletter:*

30 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/009  
90 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/010

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

Datum för det första godkännandet: 18 januari 2018

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

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg darunavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Orangebruna, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, ingraverade med märkningen S2 på ena sidan. Tablettdimensioner: 19,5 x 10 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Darunavir Krka d.d. 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 Krka d.d. 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 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 (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

Darunavir 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 skall således produktresumén för ritonavir studeras.

Darunavir Krka d.d. får inte krossas eller tuggas. Denna tablettstyrka är inte lämplig för doser under 600 mg. Det är inte möjligt att administrera samtliga pediatrika doseringar med detta läkemedel. Andra tablettstyrkor och beredningsformer av darunavir finns tillgängligt.

*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. Darunavir Krka d.d. 600 mg tabletter kan användas för att uppnå regimen 600 mg två gånger dagligen.

En dosering med 800 mg en gång dagligen med kobicistat 150 mg en gång dagligen eller ritonavir 100 mg en gång dagligen tillsammans med föda kan användas av patienter med tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel men utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs)\* och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se produktresumén för Darunavir Krka d.d. 400 mg och 800 mg tabletter).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Den rekommenderade dosen av Darunavir Krka d.d. till barn baseras på kroppsvikt och ska inte överskrida den rekommenderade dosen för vuxna (600 mg/100 mg två gånger dagligen eller 800/100 mg en gång dagligen).

<b>Rekommenderad dos för behandlingserfarna pediatrika patienter (3-17 år) för darunavir tabletter med 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>
$\geq 15$ kg-< 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir en gång dagligen	375 mg darunavir/50 mg ritonavir två gånger dagligen
$\geq 30$ kg-< 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir en gång dagligen	450 mg darunavir/60 mg ritonavir två gånger dagligen
$\geq 40$ kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir en gång dagligen	600 mg darunavir/100 mg ritonavir två gånger dagligen

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

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

*Råd om glömda doser*

Om patienten har glömt att ta en dos, och om det gått mindre än 6 timmar sedan en dos darunavir

och/eller ritonavir normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen darunavir 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.

### Speciella populationer

#### *Äldre*

Information gällande denna population är begränsad och därför ska darunavir 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 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).

Darunavirexponering hos behandlingsnaiva ungdomar 12 till 17 år som väger minst 40 kg och som fick darunavir 800 mg en gång dagligen har bestämts och befanns vara inom det terapeutiska intervall som fastställts hos vuxna som fått darunavir 800 mg en gång dagligen. Som en konsekvens, eftersom darunavir en gång dagligen också har godkänts för användning av behandlingserfarna vuxna utan mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) \* och som har plasma hiv-1 RNA <100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$ , gäller samma indikation av darunavir en gång dagligen till behandlingserfarna barn 3 till 17 år som väger minst 15 kg.

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

#### *Graviditet och postpartum*

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

### Administreringsätt

Patienter bör instrueras att ta darunavir 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 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, kinidin, ranolazin, systemisk lidokain
- 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
- 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

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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 sätts in.

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

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

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

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 ska bara användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken. Försiktighet ska iakttas 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).

## Allvarliga hudutslag

Under det kliniska utvecklingsprogrammet (n=3 063) för darunavir/ritonavir rapporterades allvarliga 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 allvarliga hudreaktioner uppstår. Dessa kan inkludera, men är inte begränsade till, allvarliga utslag eller utslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel - eller ledvärk, blåsor, sår i munhålan, konjunktivit, hepatit och/eller eosinofili.

Hudutslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandling med både 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 laborietester 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 verkningsmekanismen inte är klarlagd. Patienter med hemofili ska därför uppmärksammas på risken för ökad blödningsbenägenhet.

#### *Vikt och metabola parametrar*

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

#### Osteonekros

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

#### Immunreaktiveringssyndrom

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

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) 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 boosterad 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 boosterat med ritonavir**

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

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

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

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

##### **Läkemedel som 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 (ej fastställd som "ND"). För varje farmakokinetisk parameter baseras pilens riktning

på det 90%-iga konfidensintervallet för den geometriska medelkvoten som är inom ( $\leftrightarrow$ ), under ( $\downarrow$ ) eller över ( $\uparrow$ ) intervallet 80-125%.

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.

<b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b>		
Läkemedel per terapiområde	Interaktion Geometrisk medelförändring (%)	Rekommendationer vid samtidig administrering
<b>HIV-ANTIRETROVIRALA MEDEL</b>		
<i>Integrashämmare</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir $C_{24h}$ $\downarrow$ 38% dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ *  * Användning av jämförelse mellan studier mot historiska farmakokinetiska data	Darunavir administrerad med lågdos ritonavir och dolutegravir kan användas utan dosjustering.
Raltegravir	Vissa kliniska studier antyder att raltegravir kan orsaka en måttlig sänkning av plasmakoncentrationerna av darunavir.	För närvarande verkar raltegravirs påverkan på darunavirs plasmakoncentrationer inte vara kliniskt relevant. Kombinationen Darunavir/lågdos ritonavir och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.
<i>Nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC $\downarrow$ 9% didanosin $C_{min}$ ND didanosin $C_{max}$ $\downarrow$ 16% darunavir AUC $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min}$ $\leftrightarrow$ darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$	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.
Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen	tenofovir AUC $\uparrow$ 22% tenofovir $C_{min}$ $\uparrow$ 37% tenofovir $C_{max}$ $\uparrow$ 24% #darunavir AUC $\uparrow$ 21% #darunavir $C_{min}$ $\uparrow$ 24% #darunavir $C_{max}$ $\uparrow$ 16%  ( $\uparrow$ tenofovir pga. effekt på MDR-1-transport i njurtubuli)	Kontroll av njurfunktion kan vara indicerat när darunavir/lågdos ritonavir ges i kombination med tenofovirdisoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid $\leftrightarrow$ Tenofovir $\uparrow$	Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofoviralafenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning av darunavir med lågdos ritonavir.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ej studerat. Baserat på de olika elimineringsvägarna för andra NRTI-preparat som zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, som primärt utsöndras via njurarna, och abacavir vars metabolism inte medieras av CYP450, förväntas inga interaktioner för dessa läkemedel med darunavir/lågdos ritonavir.	Darunavir/lågdos ritonavir kan användas med dessa NRTI-preparat utan dosjustering

<b>Icke-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15%  (↑ efavirenz från CYP3A hämning) (↓ darunavir från CYP3A induktion)	Klinisk kontroll för toxicitet i centrala nervsystemet förknippad med ökad exponering för efavirenz kan vara indicerat när darunavir/lågdos ritonavir ges i kombination med efavirenz.  Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen kan resultera i suboptimal C <sub>min</sub> 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 100 mg två gånger dagligen	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och etravirin <u>200 mg två gånger dagligen</u> kan användas utan dosjusteringar.
Nevirapin 200 mg två gånger dagligen	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18% # darunavir: koncentrationer överensstämde med historiska data (↑ nevirapin pga. CYP3A hämning)	Kombinationen darunavir/lågdos ritonavir kan användas med nevirapin utan dosjusteringar.
Rilpivirin 150 mg en gång dagligen	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir och rilpivirin kan användas utan dosjusteringar.
<b>Hiv-Proteashämmare (PI) – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir<sup>†</sup></b>		
Atazanavir 300 mg en gång dagligen	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  Atazanavir: jämförelse av atazanavir/ritonavir 300/100 mg en gång dagligen mot atazanavir 300 mg en gång dagligen i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen.  Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen i kombination med atazanavir 300 mg en gång dagligen.	Atazanavir kan användas med darunavir/lågdos ritonavir utan dosjusteringar.
Indinavir 800 mg två gånger dagligen	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24%	Vid användning i kombination med darunavir/lågdos ritonavir, kan dosjusteringar av indinavir från 800 mg två gånger dagligen till 600 mg



	<p>#darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 44%</p> <p>#darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: jämförelse av indinavir/ritonavir 800/100 mg två gånger dagligen mot indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg två gånger dagligen.</p> <p>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg två gånger dagligen.</p>	två gånger dagligen vara motiverat vid intolerans.
Sakvinavir 1000 mg två gånger dagligen	<p>#darunavir AUC ↓ 26%</p> <p>#darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 42%</p> <p>#darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 17%</p> <p>sakvinavir AUC ↓ 6%</p> <p>sakvinavir <math>C_{min}</math> ↓ 18%</p> <p>sakvinavir <math>C_{max}</math> ↓ 6%</p> <p>Sakvinavir: jämförelse av sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen mot sakvinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg två gånger dagligen.</p> <p>Darunavir: jämförelse av darunavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen mot darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med sakvinavir 1000 mg två gånger dagligen.</p>	Darunavir/lågdos ritonavir bör inte kombineras med sakvinavir.
<b>Hiv-Proteashämmare (PI) - med samtidig administrering av lågdos ritonavir †</b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	<p>lopinavir AUC ↑ 9%</p> <p>lopinavir <math>C_{min}</math> ↑ 23%</p> <p>lopinavir <math>C_{max}</math> ↓ 2%</p> <p>darunavir AUC ↓ 38%‡</p> <p>darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 51%‡</p> <p>darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 21%‡</p> <p>lopinavir AUC ↔</p> <p>lopinavir <math>C_{min}</math> ↑ 13%</p> <p>lopinavir <math>C_{max}</math> ↑ 11%</p> <p>darunavir AUC ↓ 41%</p> <p>darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 55%</p> <p>darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 21%</p> <p>‡ baserat på icke dosnormaliserade värden</p>	På grund av en 40%-ig 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-ANTAGONISTER</b>		
Maravirok 150 mg två gånger dagligen	<p>maravirok AUC ↑ 305%</p> <p>maravirok <math>C_{min}</math> ND</p> <p>maravirok <math>C_{max}</math> ↑ 129%</p> <p>darunavir-, ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data.</p>	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	Samtidig användning med darunavir och lågdos ritonavir kan

	hämmas av darunavir administrerat med lågdos ritonavir.	kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression.
<b>MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA</b>		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Kinidin Ranolazin	Ej studerat. Darunavir förväntas öka plasmakoncentrationer av dessa antiarytmika. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)	Försiktighet ska iakttas och om möjligt rekommenderas kontroll av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering av darunavir och lågdos ritonavir.  Darunavir administrerad med lågdos ritonavir och amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin eller ranolazin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg singeldos	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C <sub>min</sub> ND digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxin, hämning av P-gp kan vara en trolig förklaring)	Med tanke på att digoxin har ett smalt terapeutiskt index, bör lägsta möjliga dos av digoxin ordineras 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 500 mg två gånger dagligen	klaritromycin AUC ↑ 57% klaritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174% klaritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%  Koncentrationen av 14-OH-klaritromycin var inte mätbar vid kombination med darunavir/ritonavir.  (↑ klaritromycin som en följd av hämning av CYP3A4 och möjlighämning av P-gp)	Försiktighet ska iakttagas när klaritromycin kombineras med darunavir/lågdos ritonavir.  För patienter med nedsatt njurfunktion se produktresumén för klaritromycin för rekommenderad dos.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Apixaban Dabigatranetexilat Rivaroxaban	Ej studerat. Samtidig administrering av darunavir med dessa antikoagulantia kan öka koncentrationerna av antikoagulantiumet. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)	Användning av darunavir administrerat med lågdos ritonavir och dessa antikoagulantia rekommenderas inte.
Warfarin	Ej studerat. Warfarinkoncentrationerna kan påverkas vid samtidig administrering med darunavir och lågdos ritonavir.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin kombineras med darunavir/lågdos ritonavir.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Fenobarbital Fenytoin	Ej studerat. Fenobarbital och fenytoin förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och dess farmakokinetiska förstärkare (induktion av CYP450 enzymer).	Darunavir/lågdos ritonavir ska inte användas i kombination med dessa läkemedel.
Karbamazepin	karbamazepin AUC ↑ 45%	Ingen dosjustering rekommenderas

200 mg två gånger dagligen	karbamazepin $C_{min}$ ↑ 54% karbamazepin $C_{max}$ ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 15% darunavir $C_{max}$ ↔	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. 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 bostrad darunavir med klonazepam kan öka koncentrationerna av klonazepam. (CYP3A-hämning).	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av bostrad darunavir och lågdos ritonavir med klonazepam.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin $C_{min}$ ↓ 37% paroxetin $C_{max}$ ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔	Om antidepressiva administreras samtidigt med darunavir och lågdos ritonavir rekommenderas en dosjustering 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 50 mg en gång dagligen	sertralin AUC ↓ 49% sertralin $C_{min}$ ↓ 49% sertralin $C_{max}$ ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↓ 6% #darunavir $C_{max}$ ↔	
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Samtidig användning av darunavir administrerat 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
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Vorikonazol	Ej studerat. Ritonavir kan minska plasmakoncentrationerna av vorikonazol. (induktion av CYP450- enzymer)	Vorikonazol ska inte administreras med darunavir/lågdos ritonavir om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ej studerat. darunavir kan öka plasmakoncentrationerna av antimykotika och posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan öka darunavirkoncentrationen. (CYP3A- och/eller P-gp-hämning)	Försiktighet är motiverad och klinisk kontroll rekommenderas. När samtidig administrering krävs ska den dagliga dosen av itrakonazol inte överstiga 200 mg.
Klotrimazol	Ej studerat. Samtidig systemisk användning av klotrimazol och darunavir som administreras samtidigt med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller klotrimazol. darunavir $AUC_{24h}$ ↑ 33% (baserat på en	

populationsfarmakokinetisk modell)		
<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 reducering 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/med lågdos ritonavir är kontraindicerat för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).
<b>ANTIMALARIAMEDEL</b>		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 och 60 timmar	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C <sub>min</sub> ↔ artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Kombinationen av 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 Rifapentin	Ej studerat. Rifapentin och rifampicin är starka CYP3A4-inducerare och har visats orsaka en uttalad sänkning av koncentrationen av andra proteashämmare vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling (CYP450 enzyminduktion). Under de försök som gjorts för att kompensera den minskande exponeringen, genom att öka dosen av andra proteashämmare med lågdos ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats med rifampicin.	Kombinationen rifapentin och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir rekommenderas inte. Kombinationen av rifampicin och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Rifabutin 150 mg en gång varannan dag	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39% ** summa av aktiva delar av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25-O-desacetyl)  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	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

	AUC för summan av de aktiva delarna av rifabutin (moderssubstans + metaboliten 25- <i>O</i> -desacetyl) 1,6 gånger, medan C <sub>max</sub> fortfarande var jämförbar. Data på jämförelse med en 150 mg en gång dagligen referensdos saknas. (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).	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 Nilotinib Vinblastin Vinkristin  Everolimus	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 iaktas när ett av dessa cytostatikum kombineras med darunavir och lågdos ritonavir.  Samtidig användning av everolimus och darunavir administrerad med lågdos ritonavir rekommenderas inte.
<b>TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL</b>		
Tikagrelor	Ej studerat. Samtidig administrering med darunavir boostrad med lågdos ritonavir kan leda till en kraftig ökning av exponering av tikagrelor	Samtidig administrering av darunavir med lågdos ritonavir med tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).  Användning av andra trombocyttaggregationshämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas.
<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 kvetiapinrelaterad toxicitet. Ökade koncentrationer av kvetiapin kan leda till koma (se avsnitt 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin  Lurasidon Pimozid 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.  Samtidig administrering av darunavir med lågdos ritonavir och lurasidon, pimozid eller sertindol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>BETABLOCKERARE</b>		
Karvedilol	Ej studerat. Darunavir förväntas öka	Klinisk kontroll rekommenderas vid

Metoprolol Timolol	plasmakoncentrationerna av dessa betablockerare. (CYP2D6-hämning)	samtidig administrering av darunavir och betablockerare. En lägre dos av betablockeraren ska övervägas.
<b>KALCIUMANTAGONISTER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ej studerat. Darunavir/lågdos ritonavir kan förväntas öka plasmakoncentrationerna av kalciumkanalblockerare. (CYP3A-hämning och/eller CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras med 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.  Andra kortikosteroider: interaktion ej studerad. Plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel kan öka vid samtidig administrering av darunavir och lågdos ritonavir, vilket ger reducerade serumkoncentrationer av kortisol.	Samtidig användning av darunavir med lågdos ritonavir och kortikosteroider som metaboliseras via CYP3A (t.ex. flutikasonpropionat eller andra inhälerade eller nasala kortikosteroider) kan öka risken för att patienten utvecklar systemiska kortikosteroideffekter, däribland Cushings syndrom och binjurehämning. 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 för intranasalt bruk eller inhalationsbruk, ska övervägas, i synnerhet vid längre tids användning.
Dexametason (systemisk)	Ej studerat. Dexametason kan minska plasmakoncentrationen av darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexametason ska användas med försiktighet i kombination med darunavir/lågdos ritonavir.
<b>ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Ej studerat. Samtidig användning av bosentan och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av bosentan.  Bosentan förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller dess farmakokinetiska förstärkare. (CYP3A-hämning)	Vid samtidig administrering med darunavir och lågdos ritonavir ska patientens tolerabilitet för bosentan följas.
<b>DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT C-VIRUS (HCV)</b>		
<i>NS3-4A-proteashämmare</i>		

Elbasvir/grazoprevir	Darunavir med lågdos ritonavir kan öka exponeringen för grazoprevir. (CYP3A- och OATP1B-hämning)	Samtidig användning av darunavir med lågdos ritonavir och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)
Boceprevir 800 mg tre gånger dagligen	boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 35% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 59% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 36%	Det rekommenderas inte att samtidigt administrera darunavir med lågdos ritonavir och boceprevir.
Simeprevir	simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir C <sub>min</sub> ↑ 358% simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 31% darunavir C <sub>max</sub> ↔  Dosen av simeprevir i den här interaktionsstudien var 50 mg vid administrering tillsammans med darunavir/ritonavir jämfört med 150 mg i gruppen som bara fick simeprevir.	Darunavir och lågdos ritonavir bör inte administreras med simeprevir.
<b>NATURLÄKEMEDEL</b>		
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ej studerat. Johannesört förväntas minska plasmakoncentrationerna av darunavir och ritonavir (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 skall detta avslutas och virusnivåerna om möjligt kontrolleras. Exponering för darunavir (och även exponering för ritonavir) kan öka efter att Johannesört har avslutats. Den inducerande effekten kan kvarstå under minst två veckor efter avslutad behandling med Johannesört.
<b>HMG CO-A REDUKTASHÄMMARE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ej studerat. Lovastatin och simvastatin förväntas ha tydligt förhöjda plasmakoncentrationer när de administreras med darunavir och lågdos ritonavir (CYP3A4-hämning)	Ökade plasmakoncentrationer av simvastatin och lovastatin kan förorsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Samtidig användning av darunavir/lågdos ritonavir med lovastatin och simvastatin är således kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↑ 3-4 faldig atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5-10 faldig atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2 faldig #darunavir/ritonavir	När administrering av atorvastatin 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 40 mg enkeldos	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> en upp till 5-faldig ökning observerades hos en begränsad undergrupp patienter.	När administrering av pravastatin med 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 10 mg en gång dagligen	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144%    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. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>		
Ranitidin 150 mg två gånger dagligen	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir/lågdos ritonavir kan administreras samtidigt med H <sub>2</sub> -receptorantagonister utan dosjusteringar
<b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Ej studerat. Exponeringen för dessa immunsuppressiva medel ökar vid samtidig administrering med darunavir/lågdos ritonavir. (CYP3A-hämning)	Terapeutisk läkemedelskontroll av immunsuppressiva medel måste utföras vid samtidig administrering.  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 tillsammans med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationen 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, hjärtklappning och sinustakykardi.
<b>NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE</b>		
Metadon individuellt dos mellan 55 mg och 150 mg en gång dagligen	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	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 justeras hos vissa patienter
Buprenorfin/naloxon 8/2 mg–16/4 mg en gång dagligen	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ buprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 8% nor buprenorfin AUC ↑ 46% nor buprenorfin C <sub>min</sub> ↑ 71% nor buprenorfin C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> ND	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



	naloxon $C_{max} \leftrightarrow$	tecken på opiattoxicitet rekommenderas.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas boostrad darunavir öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av darunavir med lågdos ritonavir med dessa analgetika.
<b>ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL</b>		
Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg en gång dagligen)  Etinylestradiol Noretisteron 35 µg/1 mg en gång dagligen	Ej studerat med darunavir/ritonavir.  etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> etinylestradiol $C_{min}$ ↓ 62% <sup>β</sup> etinylestradiol $C_{max}$ ↓ 32% <sup>β</sup> noretindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> noretindron $C_{min}$ ↓ 30% <sup>β</sup> noretindron $C_{max} \leftrightarrow \beta$ <sup>β</sup> med darunavir/ritonavir	När darunavir administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av risken för hyperkalemi.  Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras med darunavir/lågdos ritonavir.  Patienter som använder östrogener som hormonersättningsbehandling bör kontrolleras kliniskt avseende tecken på östrogenbrist.
<b>FOSFODIESTERASER, TYP 5 (PDE5)-HÄMMARE</b>		
För behandling av erektil dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaktionsstudie <sup>#</sup> observerades en jämförbar systemisk exponering för sildenafil vid en enkel dos om 100 mg sildenafil ensamt och en enkel dos om 25 mg sildenafil tillsammans med darunavir/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 Sildenafil Tadalafil	Ej studerat. Samtidig användning av sildenafil eller tadalafil för behandling av pulmonell arteriell hypertension och darunavir tillsammans med lågdos ritonavir kan öka plasmakoncentrationen av sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hämning)	En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell hypertension för samtidig administrering av darunavir/lågdos ritonavir har inte fastställts. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med sildenafil (inklusive synstörningar, hypotoni, förlängd erektion och synkope). Därför är samtidig administrering av 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 20 mg en gång dagligen	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir/lågdos ritonavir kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralt) Zoldipem          Midazolam (oralt) Triazolam	Ej studerat. Sedativa/hypnotika metaboliseras i hög grad av CYP3A. Samtidig administrering med darunavir/ritonavir kan leda till en stor ökning av koncentrationen av dessa läkemedel.  Om parenteralt midazolam administreras tillsammans med darunavir och lågdos ritonavir kan det leda till en stor ökning av koncentrationen av denna bensodiazepin. 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.  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.  Darunavir med lågdos ritonavir med triazolam eller oralt midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

# 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, nelfinavir och tipranavir) har inte fastställts hos hiv-patienter. Enligt rådande behandlingsriktlinjer rekommenderas i allmänhet inte behandling med dubbla proteashämmare.

‡ Studie genomfördes med tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

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

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

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 bröstmjölk. Studier på råttor har visat att darunavir utsöndras i mjölk och orsakade toxicitet vid höga nivåer (1 000 mg/kg/dag). Med hänsyn både till risken för överföring av hiv samt eventuella biverkningar hos det ammade barnet, ska mödrar uppmanas att under inga omständigheter amma vid behandling med Darunavir Krka d.d.

### 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 och lågdos ritonavir och detta bör beaktas när man överväger en patients förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

Under det kliniska utvecklingsprogrammet (n=2 613 behandlingserfarna individer som påbörjade terapi med 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 ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

<b>MeDRA organsystem Frekvenskategori</b>	<b>Biverkning</b>
<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, (läkemedels)överkänslighet
<i>Endokrina systemet</i>	

mindre vanliga	hypotyroidism, förhöjd nivå av tyreoidestimulerande hormon i blod
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
mindre vanliga	gikt, anorexi, minskad aptit, viktminskning, viktökning, hyperglykemi, insulinresistens, sänkt nivå av HDL (high density lipoprotein), ökad aptit, polydipsi, förhöjd laktatdehydrogenasnivå i blod
<i>Psykiska störningar</i>	
vanliga	sömlöshet
mindre vanliga	depression, desorientering, ångest, sömnstörning, onormala drömmar, mardrömmar, minskad libido
sällsynta	förvirringstillstånd, förändrat humör, rastlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
vanliga	huvudvärk, perifer neuropati, yrsel
mindre vanliga	letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, uppmärksamhetsstörning, minnesförsämring, somnolens
sällsynta	synkope, kramp, ageusi, störd sömnrytm
<i>Ögon</i>	
mindre vanliga	konjunktival hyperemi, torra ögon
sällsynta	synrubning
<i>Öron och balansorgan</i>	
mindre vanliga	vertigo
<i>Hjärtat</i>	
mindre vanliga	myokardinfarkt, angina pectoris, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi
sällsynta	akut myokardinfarkt, sinusbradykardi, palpitationer
<i>Blodkärl</i>	
mindre vanliga	hypertoni, blodvallning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
mindre vanliga	dyspné, hosta, epistaxis, irritation i svalg
sällsynta	rinorré
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	diarré
vanliga	kräkningar, illamående, buksmärtor, förhöjd amylasnivå i blod, dyspepsi, uppspänd buk, flatulens
mindre vanliga	pankreatit, gastrit, gastroesofagal refluxsjukdom, aftös stomatit, ulkning, muntorrhet, bukbehag, förstoppning, förhöjd lipasnivå, rapning, oral dysestesi
sällsynta	stomatit, hematemes, keilit, torra läppar, beläggning på tungan
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	förhöjt ALAT
mindre vanliga	hepatit, cytolytisk hepatit, hepatisk steatos, hepatomegali, förhöjd transaminasnivå, förhöjt ASAT, förhöjd bilirubinnivå i blod, förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blod, förhöjd nivå av gamma-glutamyltransferas
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
vanliga	utslag (inkluderande makulära, makulopapulösa,

mindre vanliga	papulösa, erytematösa och kliande utslag), klåda
sällsynta	angioödem, generaliserade utslag, allergisk dermatit, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidros, nattliga svettningar, alopeci, akne, torr hud, nagelpigmentering
ingen känd frekvens	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatit, seborroisk dermatit, hudförändringar, xerodema
toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
mindre vanliga	myalgi, osteonekros, muskelkramper, muskelsvaghet, artralgi, extremitetssmärta, osteoporos, förhöjd kreatinfosfokinasnivå i blod
sällsynta	muskelstelhet, artrit, ledstelhet
<i>Njurar och urinvägar</i>	
mindre vanliga	akut njursvikt, njursvikt, nefrolitiasis, förhöjd kreatininnivå i blod, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri
sällsynta	minskat renalt kreatininclearance
<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

#### 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 allvarliga 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).

##### *Muskuloskeletala avvikelser*

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

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

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom) 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 darunavir tabletter tillsammans med lågdos ritonavir två gånger dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.
- 21 ART-erfarna hiv-1-infekterade pediatrika patienter från 3 till < 6 år som vägde 10 kg till < 20 kg (16 deltagare vägde från 15 kg till < 20 kg) som behandlades med 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 darunavir tabletter med lågdos ritonavir en gång dagligen i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (se avsnitt 5.1).

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

### 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 transaminasstegegring 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 via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

## **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 ( $K_D$  är  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Det hämmar selektivt delningen av hiv-kodade Gag-Pol polyproteiner i virusinfekterade celler och förhindrar därmed bildandet av fullt utvecklade infektiösa viruspartiklar.

### Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

### Resistens

*In vitro*-selektionen av darunavirresistent virus från vildtyps hiv-1 var långsam ( $> 3$  år). Selektade virus kunde inte växa i närvaro av darunavirkoncentrationer över 400 nM. Virus selektade 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  $EC_{50}$  (FC) var förknippad med ett minskat virologiskt svar. En nedre och övre klinisk cut-off på 10 och 40 identifierades. Isolat med baseline FC  $\leq 10$  är känsliga; isolat med FC  $> 10$  till 40 har nedsatt känslighet; isolat med FC  $> 40$  är resistent (se Kliniska resultat).

Virus som isolerats från patienter behandlade med 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 Vecka 192	ODIN Vecka 48		TITAN Vecka 48
	Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen	Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen

	N=343	N=294	N=296	N=298
Totalt antal med virologisk svikt <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Försökspersoner som aldrig uppvisade respons	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint-genotyper som utvecklar mutationer <sup>b</sup> vid endpoint, n/N				
Primära (major) PI-mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antal försökspersoner med virologisk svikt och parade baseline/endpoint fenotyper som visar förlust av känslighet för PI vid endpoint jämfört med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/56	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	1/25

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

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

### Korsresistens

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

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

### Kliniska resultat

#### *Vuxna patienter*

För resultat av kliniska prövningar hos ART-naiva vuxna patienter, hänvisas till produktresumén för Darunavir Krka d.d. 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 samadministrerat med ritonavir (600/100 mg två gånger dagligen) hos ART-erfarna patienter är baserade på 96-veckorsanalysen av fas III-prövningen *TITAN* hos ART-erfarna lopinavir-naiva patienter, på analyser av 48-veckors fas III-prövningen *ODIN* hos ART-erfarna patienter utan DRV-RAMs, och på analyser av 96-veckorsdata från fas IIb-prövningarna *POWER 1* och *2* hos 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 behandlingserfarna, lopinavir-naiva hiv-1-infekterade vuxna patienter. Båda behandlingsarmarna använde OBR (Optimised Background Regimen) bestående av minst 2 antiretrovirala medel (NRTI med eller utan NNRTI).

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



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

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

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

<sup>c</sup> NC=F

Non-inferiority i virologiskt svar på behandling med 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/ritonavir -armen hade hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 96 jämfört med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen [skillnad: 5,2%, 95% CI (-2,8;13,1)].

**ODIN** är en randomiserad, öppen fas III-studie som jämför 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 > 1000 kopior/ml. Effektanalys är baserad på 48 veckors behandling (se tabell nedan). I båda armarna användes en optimerad bakgrundsregim (OBR) med ≥ 2 NRTI.

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

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

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

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

<sup>d</sup> Skillnad i medeltal

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

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-inferioritymarginalen 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 ≥ 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 and POWER 2 poolade data						
Resultat	Vecka 48			Vecka 96		
	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen n=131	Kontroll n=124	Behandlings-skillnad	Darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen n=131	Kontroll n=124	Behandlings-skillnad
Hiv-RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Medelförändring av CD4+ cellantal från baseline (x10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83,9; 153,4) <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Last Observation Carried Forward-analys <sup>c</sup> 95% konfidensintervall

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

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

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

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

*Andel (%) patienter med behandlingssvar (Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 24) med 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.*

Svar (hiv-1 RNA < 50 kopior/ml vecka 24) %, n/N	Antal mutationer vid baseline <sup>a</sup>				Baseline darunavir FC <sup>b</sup>			
	Alla intervall	0-2	3	≥ 4	Alla intervall	≤ 10	10-40	> 40
Samtliga patienter	45%	54%	39%	12%	45%	55%	29%	8%

	455/1,014	359/660	67/172	20/171	455/1,014	364/659	59/203	9/118
Patienter utan ENF/på nytt behandlade med ENF <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Patienter med ENF för första gången <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

<sup>b</sup> fold change in  $E_{C50}$

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

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

### Pediatriiska patienter

För kliniska studieresultat hos ART-naiva pediatriiska patienter 12 till 17 år, se produktresumén för Darunavir Krka, d.d. 400 mg och 800 mg tabletter.

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

**DELPHI** är en öppen fas II-studie som utvärderar farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och effekt av darunavir/lågdos av ritonavir hos 80 ART-erfarna hiv-1-infekterade pediatriiska patienter mellan 6 och 17 år som vägde minst 20 kg. Dessa patienter fick 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.

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

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

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

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

#### ART-erfarna pediatriiska 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 pediatriiska 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 pediatriiska patienter 15 kg till < 20 kg och 5 pediatriiska 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% (4)	81,3% (13)

Förändring av CD4+ procent från baseline <sup>b</sup>	4	4
Medelförändring av antal CD4+- celler från baseline <sup>b</sup>	16	241

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

<sup>b</sup> NC=F

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

### *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 34 gravida kvinnor (17 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 29 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. Darunavir tabletter ska således tas med ritonavir och med mat. Typen av mat påverkar inte exponeringen för darunavir.

### Distribution

Darunavir är till cirka 95% bundet till plasmaprotein. Darunavir binder primärt till surt  $\alpha_1$ -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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>C-darunavir med ritonavir kunde cirka 79,5% respektive 13,9% av den administrerade dosen <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 antiretroviral behandling var i allmänhet lägre under graviditet jämfört med postpartum. De farmakokinetiska parametrarna för obundet (dvs. aktivt) darunavir var mindre reducerade under graviditet jämfört med postpartum på grund av en ökning av den obundna fraktionen av darunavir under graviditet jämfört med postpartum.

<b>Farmakokinetiska resultat för totalt darunavir efter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum</b>			
<b>Farmakokinetik för totalt darunavir (medelvärde ± SD)</b>	<b>Graviditetens andra trimester (n=11)<sup>a</sup></b>	<b>Graviditetens tredje trimester (n=11)</b>	<b>Postpartum (6-12 veckor) (n=11)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4,601 ± 1,125	5,111 ± 1,517	6,499 ± 2,411
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	38,950 ± 10,010	43,700 ± 16,400	55,300 ± 27,020
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1,980 ± 839,9	2,498 ± 1,193	2,711 ± 2,268

<sup>a</sup> n=10 för AUC<sub>12h</sub>

<sup>b</sup> exkluderar C<sub>min</sub>-värde under LLOQ, n=10 för postpartum

<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=16)</b>	<b>Graviditetens tredje trimester (n=14)</b>	<b>Postpartum (6-12 veckor) (n=15)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4,988 ± 1,551	5,138 ± 1,243	7,445 ± 1,674
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	61,303 ± 16,232	60,439 ± 14,052	94,529 ± 28,572
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1,193 ± 509	1,098 ± 609	1,572 ± 1,108

<sup>a</sup> n=12 för postpartum, n=15 för andra trimester och n=14 för tredje trimestern

Hos kvinnor som fick darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividuell värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> och C<sub>min</sub> 28 %, 24 % respektive 17 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> och C<sub>min</sub> 19 % respektive 17 % 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 intraindividuell värden för totalt darunavir C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> och C<sub>min</sub> 34 %, 34 % respektive 32 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värden

för totalt darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  31 %, 35 % respektive 50 % lägre jämfört med postpartum.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

På grund av osäkerhet kring graden av utveckling av den mänskliga blod-hjärnbarriären och leverenzym, 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 ökning 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 tumörtyyp 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), kromosomavvikelse i humana lymfocyter samt mikrokärntest på mus *in vivo*.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tablettkärna:*

Cellulosa, mikrokristallin  
Krospovidon  
Hydroxipropylcellulosa  
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri  
Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid (Cellulosa, mikrokristallin; Kiseldioxid, kolloidal vattenfri)  
Magnesiumstearat (E470b)

*Filmdragering:*

Poly(vinylalkohol)  
Makrogol  
Titandioxid (E171)  
Talk (E553b)  
Järnoxid, gul (E172)  
Järnoxid, röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burk (HDPE), barnskyddande säkerhetsförsäglad PP-förslutning med torkmedel:

- 30 tabletter: 1 burk med 30 filmdragerade tabletter.
- 60 tabletter: 2 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter.
- 90 tabletter: 3 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter.
- 180 tabletter: 6 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.



## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

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

30 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/005

60 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/006

90 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/007

180 filmdragerade tabletter: EU/1/17/1248/008

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

Datum för det första godkännandet: 18 januari 2018

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

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts>

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenien

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmdragerade tabletter

darunavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg darunavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

60 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

180 lmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

Datum för öppnandet: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1248/001 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/002 60 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/003 90 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/004 180 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Darunavir Krka d.d. 400 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNRE FÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT till burk**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmdragerade tabletter

darunavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg darunavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

Datum för öppnandet: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

KRKA

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1248/001 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/002 60 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/003 90 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/004 180 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmdragerade tabletter

darunavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg darunavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

60 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

180 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

Datum för öppnandet: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1248/005 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/006 60 film-coated tablets  
EU/1/17/1248/007 90 film-coated tablets  
EU/1/17/1248/008 180 film-coated tablets

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Darunavir Krka d.d. 600 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNRE FÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT till burk**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Darunavir Krka d.d. 600 mg filmdragerade tabletter

darunavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg darunavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

Datum för öppnandet: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

KRKA

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1248/005 30 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/006 60 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/007 90 filmdragerade tabletter  
EU/1/17/1248/008 180 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmdragerade tabletter

darunavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

Datum för öppnandet: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1248/009 30 filmdragerade tabletter

EU/1/17/1248/010 90 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Darunavir Krka d.d. 800 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNRE FÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT till burk**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmdragerade tabletter

darunavir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

Datum för öppnandet: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

KRKA

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1248/009 30 filmdragerade tabletter

EU/1/17/1248/010 90 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

**Darunavir Krka d.d. 400 mg filmdragerade tabletter**  
**Darunavir Krka d.d. 800 mg filmdragerade tabletter**

darunavir

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Darunavir Krka d.d. är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Darunavir Krka d.d.
3. Hur du tar Darunavir Krka d.d.
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Darunavir Krka d.d. ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Darunavir Krka d.d. är och vad det används för**

#### **Vad Darunavir Krka d.d. är**

Darunavir Krka d.d. innehåller den aktiva substansen darunavir. Darunavir Krka d.d. är ett antiretroviralt läkemedel som används vid behandling av infektion med humant immunbristvirus (hiv). Det tillhör en grupp läkemedel som kallas proteashämmare. Darunavir Krka d.d. verkar genom att minska mängden hiv i din kropp. Detta förbättrar ditt immunsystem och minskar risken att utveckla sjukdomar förknippade med hiv-infektion.

#### **Vad används det för**

Darunavir Krka d.d. 400 och 800 mg tabletter används för att behandla vuxna och barn (3 år och uppåt och som väger minst 40 kg) som är infekterade med hiv och

- som inte har använt antiretrovirala läkemedel tidigare
- hos vissa patienter som har använt antiretrovirala läkemedel tidigare (din läkare avgör detta)

Darunavir Krka d.d. måste tas i kombination med en låg dos kobicistat eller ritonavir och andra hiv-läkemedel. Din läkare kommer att diskutera med dig vilken läkemedelskombination som är bäst för dig.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Darunavir Krka d.d.**

#### **Ta inte Darunavir Krka d.d.:**

- om du är allergisk mot den aktiva substansen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har **allvarlig leversjukdom**. Tala med din läkare om du är osäker på hur allvarlig din leversjukdom är. Ytterligare tester kan vara nödvändiga.

#### **Kombinera inte Darunavir Krka d.d. med något av följande läkemedel**

Om du tar något av dessa, fråga din läkare om du kan byta till ett annat läkemedel.

Läkemedel	Användningsområde för läkemedlet
<i>Avanafil</i>	för att behandla erektionsproblem
<i>Astemizol</i> eller <i>terfenadin</i>	för att behandla allergisymtom
<i>Triazolam</i> och <i>midazolam</i> som tas via munnen	för att hjälpa dig att sova och/eller för att lindra ångest
<i>Cisaprid</i>	för att behandla vissa magproblem
<i>Kolkicin</i> (om du har njur- och/eller leverproblem)	för att behandla gikt eller familjär medelhavsfeber
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> eller <i>sertindol</i>	för att behandla psykiatriska tillstånd
<i>Ergotaminalkaloider</i> som <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> och <i>metylergometrin</i> ( <i>metylergonovin</i> )	för att behandla migrän och huvudvärk
<i>Amiodaron</i> , <i>bepriidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	för att behandla vissa hjärtsjukdomar, t.ex. oregelbunden hjärtrytm
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> och <i>lomitapid</i>	för att sänka kolesterolnivåerna
<i>Rifampicin</i>	för att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos
<i>Kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir</i>	detta läkemedel mot HIV tillhör samma klass som Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	för att behandla hepatit C-infektion
<i>Alfuzosin</i>	för behandling av förstorad prostata
<i>Sildenafil</i>	för behandling av högt blodtryck i blodkärlen i lungorna
<i>Tikagrelor</i>	för att förhindra att blodplättarna klumpar ihop sig vid behandling av patienter som har haft en hjärtinfarkt

Ta inte Darunavir Krka d.d. tillsammans med produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*).

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Darunavir Krka d.d.

Darunavir Krka d.d. botar inte hiv-infektion. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Personer som tar Darunavir Krka d.d. kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion. Du måste fortsätta att ha regelbunden kontakt med läkare.

Personer som tar Darunavir Krka d.d. kan utveckla hudutslag. I sällsynta fall kan ett utslag bli allvarligt eller potentiellt livshotande. Kontakta alltid din läkare om du utvecklar utslag.

Utslag (vanligen milda eller måttliga) kan förekomma mer frekvent hos patienter som tar både Darunavir Krka d.d. och raltegravir (vid hiv-infektion) än hos patienter som tar endera av dessa läkemedel.

### Informera din läkare om din situation FÖRE och UNDER din behandling

Kontrollera följande punkter och berätta för din läkare om någon av dessa gäller dig.

- Tala om för din läkare om du tidigare har haft **problem med levern**, inklusive hepatit B- eller C-infektion. Läkaren kan bedöma hur allvarlig din leversjukdom är innan han/hon beslutar om du kan ta Darunavir Krka d.d.
- Tala om för din läkare om du har **diabetes**. Darunavir Krka d.d. kan öka sockernivåerna i blodet.
- Tala omedelbart om för din läkare om du noterar några **symtom på infektion** (till exempel förstorade lymfknotor eller feber). Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som

tidigare haft opportunistisk infektion kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppkomma kort efter att behandlingen med hiv-läkemedel påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på en förbättring av kroppens immunsvär, som gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge tydliga symtom.

- Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.
- Tala om för din läkare om du har **blödarsjuka**. Darunavir Krka d.d. kan öka risken för blödningar.
- Tala om för din läkare om du är **allergisk mot sulfonamider** (som t.ex. används för att behandla vissa infektioner).
- Tala om för din läkare om du märker av **problem med muskler och skelett**. Vissa patienter som tar antiviral kombinationsbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som kallas osteonekros (död benvävnad på grund av förlust av blodtillförsel till skelettet). Längden på den antivirala kombinationsbehandlingen, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, grav immunosuppression (kraftigt nedsatt immunförsvar) och högt BMI (body mass index), kan vara några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen. Tecken på osteonekros är stela och värkande leder (speciellt i höft, knä och skuldra) och svårigheter att röra sig. Om du märker några av dessa symtom ska du kontakta din läkare.

### Äldre

Darunavir Krka d.d. har bara använts av ett begränsat antal patienter som är 65 år eller äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp ska du diskutera med din läkare om du kan använda Darunavir Krka d.d.

### Barn och ungdomar

Darunavir Krka d.d. 400 eller 800 mg tabletter ska inte användas av barn under 3 år eller som väger mindre än 40 kg.

### Andra läkemedel och Darunavir Krka d.d.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som **du inte får kombinera** med Darunavir Krka d.d. Dessa anges ovan under rubriken ”Kombinera inte Darunavir Krka d.d. med något av följande läkemedel”.

I de flesta fall kan Darunavir Krka d.d. kombineras med läkemedel mot hiv som tillhör andra klasser (t.ex. NRTI-preparat (nukleosidanaloger), NNRTI-preparat (icke-nukleosidanaloger), CCR5-antagonister och FI-preparat (fusionshämmare)). Darunavir Krka d.d. tillsammans med kobicistat eller ritonavir har inte testats med alla PI-preparat (proteashämmare), och får inte användas tillsammans med andra hiv-PI-preparat. I vissa fall kan doseringen av andra läkemedel behöva ändras. Tala därför alltid om för din läkare om du tar andra läkemedel mot hiv och följ noggrant läkarens anvisningar om vilka läkemedel som kan kombineras.

Effekten av Darunavir Krka d.d. kan minska om du tar något av följande läkemedel. Tala om för din läkare om du tar:

- *fenobarbital*, *fenytoin* (för att förhindra krampanfall)
- *dexametason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (mot hiv-infektion)
- *boceprevir* (mot hepatit C-infektion)
- *rifapentin*, *rifabutin* (läkemedel för att behandla vissa infektioner, t.ex. tuberkulos)
- *sakvinavir* (mot hiv-infektion)

Effekterna av andra läkemedel kan påverkas om du tar Darunavir Krka d.d. Tala om för din läkare om du tar:

- *amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (mot hjärtsjukdom) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna av dessa läkemedel kan öka.
- *apixaban, dabigatranetexilat, rivaroxaban, warfarin* (för att minska blodets koagulering) eftersom deras behandlingseffekt eller biverkningar kan förändras; din läkare kanske måste kontrollera ditt blod.
- östrogenbaserade hormonella preventivmedel eller hormonell ersättningsbehandling. Darunavir Krka d.d. kan minska deras effekt. Om dessa används som preventivmetod rekommenderas alternativa icke-hormonella preventivmetoder.
- *etinylestradiol/drospirenon*. Darunavir Krka d.d. kan öka risken för förhöjda kaliumnivåer orsakade av drospirenon.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (för att sänka kolesterolnivåerna). Risken för muskelskada kan vara ökad. Din läkare kommer att utvärdera vilken kolesterolsänkande behandling som passar din specifika situation bäst.
- *klaritromycin* (antibiotika)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (för att dämpa immunsystemet) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna av dessa läkemedel kan vara ökade. Din läkare kan vilja göra ytterligare tester.
- *kortikosteroider inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Dessa läkemedel används för att behandla allergier, astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, inflammation i ögon, leder och muskler samt andra inflammatoriska tillstånd. Om alternativa läkemedel inte kan användas ska dessa läkemedel bara användas efter medicinsk utvärdering och under noggrann kontroll av din läkare med avseende på biverkningar av kortikosteroider.
- *buprenorfin/naloxon* (läkemedel för att behandla opioidberoende)
- *salmeterol* (läkemedel för att behandla astma)
- *artemeter/lumefantrin* (ett kombinationspreparat mot malaria)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (för att behandla cancer)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (för erektionsproblem eller för att behandla en lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension)
- *simeprevir* (för att behandla hepatit C-infektion)
- *fentanyl, oxykodon, tramadol* (för att behandla smärta).

Doseringen av andra läkemedel kan behöva ändras eftersom antingen deras egen eller Darunavir Krka d.d.s behandlingseffekt eller biverkningar kan påverkas om de kombineras. Tala om för din läkare om du tar:

- *alfentanil* (kraftigt och kortverkande smärtstillande läkemedel för injektion som används vid operationer)
- *digoxin* (för att behandla vissa hjärtsjukdomar)
- *klaritromycin* (antibiotika)
- *itraconazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (för att behandla svampinfektioner). Vorikonazol ska endast tas efter medicinsk utvärdering.
- *rifabutin* (mot bakterieinfektioner)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot erektionsproblem eller högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (för att behandla depression och ångest)
- *maravirok* (för att behandla hiv-infektion)
- *metadon* (för att behandla opiatberoende)
- *karbamazepin, klonazepam* (för att förhindra krampanfall eller för att förhindra vissa typer av nervsmärta)
- *kolkicin* (för att behandla gikt eller familjär medelhavsfeber)
- *bosentan* (för att behandla högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam när de tas som en injektion, zoldipem* (lugnande medel)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (för att behandla psykiatriska tillstånd)
- *metformin* (för att behandla typ 2-diabetes)

Detta är **inte** en fullständig lista över läkemedel. Informera din läkare om **alla** läkemedel som du tar.

### **Darunavir Krka d.d. med mat och dryck**

Se avsnitt 3 "Hur du tar Darunavir Krka d.d."

### **Graviditet och amning**

Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller ammar. Gravid eller ammande mödrar får inte ta Darunavir Krka d.d. om inte läkare speciellt har ordinerat det. Hiv-infekterade kvinnor får inte amma sina barn eftersom det både finns en risk att barnet blir infekterat med hiv genom bröstmjölken och eftersom man inte vet hur läkemedlet påverkar ditt barn.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Använd inte maskiner eller kör bil om du känner dig yr efter att du tagit Darunavir Krka d.d.

## **3. Hur du tar Darunavir Krka d.d.**

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta Darunavir Krka d.d., kobicistat eller och ritonavir utan att tala med din läkare.

Efter att behandlingen har påbörjats får dosen eller doseringsformen inte ändras eller behandlingen avslutas utan instruktioner från din läkare.

Darunavir Krka d.d. 400 mg och 800 mg tabletter ska endast användas för att uppnå doseringen 800 mg en gång dagligen.

Detta läkemedel finns endast tillgängligt som filmdragerade tabletter, och är därför inte lämpligt för patienter som inte kan svälja hela tabletter, t.ex. små barn. För användning hos dessa patienter ska tillgängligheten av andra lämpliga beredningsformer av darunavir undersökas.

### **Dosering för vuxna som inte har tagit antiretrovirala läkemedel tidigare (din läkare avgör detta)**

Vanlig dos av Darunavir Krka d.d. är 800 mg (2 tabletter innehållande 400 mg Darunavir Krka d.d. eller 1 tablett innehållande 800 mg Darunavir Krka d.d.) en gång dagligen. Du måste ta Darunavir Krka d.d. varje dag och alltid tillsammans med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir och med mat. Darunavir Krka d.d. kan inte fungera ordentligt utan kobicistat eller ritonavir och mat. Du måste äta en måltid eller ett mellanmål högst 30 minuter innan du tar Darunavir Krka d.d. och kobicistat eller ritonavir. Typen av mat är inte viktig. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta att ta Darunavir Krka d.d. och kobicistat eller ritonavir utan att tala med din läkare.

### **Bruksanvisning för vuxna**

- Ta två 400 mg tabletter vid samma tidpunkt, eller en tablett på 800 mg, en gång per dag, varje dag.
- Ta alltid Darunavir Krka d.d. tillsammans med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir.
- Ta Darunavir Krka d.d. tillsammans med mat.
- Svälj tablett med dryck, t.ex. vatten eller mjölk.
- Ta de andra hiv-läkemedlen som du använder tillsammans med Darunavir Krka d.d. och kobicistat eller ritonavir enligt din läkares ordination

### **Dosering för vuxna som har tagit antiretrovirala läkemedel tidigare (din läkare avgör detta)**

Eventuellt kommer du att behöva en annan dos av Darunavir Krka d.d. som inte kan administreras med dessa 400 eller 800 mg tabletter. Andra styrkor av Darunavir Krka d.d. finns tillgängligt.

Dosen är antingen:

- 800 mg Darunavir Krka d.d. (2 tabletter innehållande 400 mg Darunavir Krka d.d. eller 1 tablett innehållande 800 mg Darunavir Krka d.d.) tillsammans med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir en gång dagligen.

ELLER

- 600 mg Darunavir Krka d.d. (1 tablett innehållande 600 mg Darunavir Krka d.d.) tillsammans med 100 mg ritonavir två gånger dagligen.

Diskutera med din läkare om vilken dosering som är bäst för dig.

**Dosering för barn från 3 år som väger minst 40 kg och som inte har tagit antiretrovirala läkemedel tidigare (ditt barns läkare avgör detta)**

- Vanlig dos är 800 mg Darunavir Krka d.d. (2 tabletter innehållande 400 mg Darunavir Krka d.d. eller 1 tablett innehållande 800 mg Darunavir Krka d.d.) tillsammans med 100 mg ritonavir en gång dagligen.

**Dosering för barn från 3 år som väger minst 40 kg och som har tagit antiretrovirala läkemedel tidigare (ditt barns läkare avgör detta)**

Dosen är antingen:

- Vanlig dos är 800 mg Darunavir Krka d.d. (2 tabletter innehållande 400 mg Darunavir Krka d.d. eller 1 tablett innehållande 800 mg Darunavir Krka d.d.) tillsammans med 100 mg ritonavir en gång per dag.

ELLER

- 600 mg Darunavir Krka d.d. (1 tablett innehållande 600 mg Darunavir Krka d.d.) tillsammans med 100 mg ritonavir två gånger per dag.

Diskutera med din läkare vilken som är rätt dos för dig.

***Bruksanvisning för barn från 3 år som väger minst 40 kg***

- Ta 800 mg Darunavir Krka d.d. (2 tabletter innehållande 400 mg Darunavir Krka d.d. eller 1 tablett innehållande 800 mg Darunavir Krka d.d.) vid samma tillfälle, en gång dagligen, varje dag.
- Ta alltid Darunavir Krka d.d. tillsammans med 100 mg ritonavir
- Ta Darunavir Krka d.d. med mat
- Svälj tabletterna med en dryck såsom vatten eller mjölk
- Ta dina andra hiv-läkemedel som används i kombination med Darunavir Krka d.d. enligt rekommendation från din läkare

**Om du har tagit för stor mängd av Darunavir Krka d.d.**

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

**Om du har glömt att ta Darunavir Krka d.d.**

Om du märker detta **inom 12 timmar** skall du ta tabletterna omedelbart. Ta alltid tabletterna med kobicistat eller ritonavir och mat. Om du märker det **senare än 12 timmar** efter missad dos ska du hoppa över tabletterna och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

**Sluta inte ta Darunavir Krka d.d. utan att tala med din läkare**

Anti-Hiv- läkemedel kan få dig att känna dig bättre. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta Darunavir Krka d.d. Tala först med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma.



Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Tala om för din läkare om du drabbas av någon av följande biverkningar:**

Leverproblem som ibland kan vara allvarliga har rapporterats. Din läkare bör ta blodprov innan du påbörjar behandling med Darunavir Krka d.d. Om du har kronisk hepatit B- eller C-infektion bör din läkare ta blodprov oftare för att du har en ökad risk att utveckla leverproblem. Tala med din läkare om tecken och symtom på leverproblem. Dessa kan inkludera gulfärgning av huden eller ögonvitorna, mörk (tefärgad) urin, blek avföring, illamående, kräkningar, aptitlöshet, eller smärta, värk eller smärta och obehag på höger sida under revbenen.

Hudutslag (oftare vid användning i kombination med raltegravir), klåda. Utslagen är vanligen milda till måttliga. Ett hudutslag kan också vara ett symtom på en sällsynt svår situation. Det är därför viktigt att du talar med din läkare om du får hudutslag. Din läkare kommer att råda dig hur man handskas med dina symtom eller om Darunavir Krka d.d. måste stoppas.

Andra allvarliga biverkningar var diabetes (vanliga) och inflammation i bukspottkörteln (mindre vanliga).

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- diarré

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- kräkning, illamående, magont eller uppspändhet, matsmältningsbesvär, gasbildning
- huvudvärk, trötthet, yrsel, dåsigheit, domningar, stickningar eller smärta i händer och fötter, kraftlöshet, svårighet att somna

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- bröstsmärta, förändringar på EKG (elektrokardiogram), snabba hjärtslag
- nedsatt eller onormal känslighet i huden, stickningar, uppmärksamhetsstörning, minnesförlust, balansproblem
- andningssvårigheter, hosta, näsblod, irritation i svalg
- inflammation i magen eller munnen, halsbränna, ulkning, torr mun, obehag från buk, förstoppning, rapning
- njursvikt, njurstenar, svårighet att urinera, täta eller rikliga urineringar, ibland nattetid
- nässelutslag, allvarlig svullnad av hud eller andra vävnader (oftast läppar eller ögon), eksem, överdrivna svettningar, nattliga svettningar, håravfall, akne, fjällande hud, färgning av naglarna
- muskelsmärta, muskelkramper eller muskelsvaghet, smärta i extremiteter, osteoporos
- försämrad sköldkörtelfunktion. Detta kan man se i ett blodprov.
- högt blodtryck, blodvällning
- röda eller torra ögon
- feber, svullnad i benen på grund av vätska, olustkänsla, irritabilitet, smärta
- symtom på infektion, herpes simplex
- erektionsstörning, förstoring av bröst
- sömnproblem, sömnighet, depression, ångest, onormala drömmar, minskad sexualdrift

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- en reaktion som kallas DRESS [allvarliga utslag som kan följas av feber, trötthet, svullnad av ansikte eller lymfkörtlar, ökade eosinofiler (typ av vita blodkroppar), effekt på lever, njure eller lunga]
- hjärtinfarkt, eller långsamma hjärtslag, hjärtklappning
- synrubbing
- frossbrytningar, känner sig onormal

- förvirringstillstånd eller desorientering, förändrat humör, rastlöshet
- svimning, epileptiska anfall, förändrat eller förlorat smaksinne
- munsår, blodkräkning, inflammation i läpparna, torra läppar, beläggning på tungan
- rinnande näsa
- hudförändringar, torr hud
- stelhet i muskler eller leder, ledvärk med eller utan inflammation
- förändringar av vissa blodvärden. Dessa kan ses på resultaten av blod- och urinprover. Din läkare kommer att förklara detta för dig. Exempel är: ökning av vissa vita blodkroppar.

Vissa biverkningar är typiska för anti-hiv-läkemedel som tillhör samma grupp som Darunavir Krka d.d. Dessa är:

- muskelvärk, ömhet eller svaghet. I sällsynta fall har muskelbesvären varit allvarliga.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Darunavir Krka d.d. ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är darunavir. Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg eller 800 mg darunavir.
- Övriga innehållsämnen är cellulosa, mikrokristallin, krospovidon, hydroxipropylcellulosa, kiseldioxid, kolloidal vattenfri, mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid (cellulosa, mikrokristallin; kiseldioxid, kolloidal vattenfri) och magnesiumstearat (E470b) i tablettkärnan, samt poly(vinylalkohol), makrogol, titandioxid (E171), talk (E553b), gul järnoxid (E172) – endast i 400 mg filmdragerade tabletter, och röd järnoxid (E172) i filmdrageringen.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

*Darunavir Krka d.d. 400 mg filmdragerade tabletter (tabletter):*

Gulbruna, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, ingraverade med märkningen S1 på ena sidan. Tablettdimensioner: 17 x 8,5 mm.

*Darunavir Krka d.d. 800 mg filmdragerade tabletter (tabletter):*

Brunröda, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, ingraverade med märkningen S3 på ena sidan. Tablettdimensioner: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. 400 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i burkar innehållande 30 filmdragerade tabletter (1 burk med 30 filmdragerade tabletter), 60 filmdragerade tabletter (2 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter), 90 filmdragerade tabletter (3 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter) samt 180 filmdragerade tabletter (6 burkar med vardera 30 filmdragerade

tabletter) i en kartong.

Darunavir Krka d.d. 800 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i burkar innehållande 30 filmdragerade tabletter (1 burk med 30 filmdragerade tabletter) samt 90 filmdragerade tabletter (3 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter) i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

### **Tillverkare**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 210 6256177

### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

### **Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

### **Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Krka UK Ltd.  
Tel: +44 (0)207 400 3352

**Denna bipacksedel ändrades senast**

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

## Bipacksedel: Information till patienten

### Darunavir Krka d.d. 600 mg filmdragerade tabletter

darunavir

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Darunavir Krka d.d. är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Darunavir Krka d.d.
3. Hur du tar Darunavir Krka d.d.
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Darunavir Krka d.d. ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Darunavir Krka d.d. är och vad det används för

##### **Vad Darunavir Krka d.d. är**

Darunavir Krka d.d. innehåller den aktiva substansen darunavir. Darunavir Krka d.d. är ett antiretroviralt läkemedel som används vid behandling av infektion med humant immunbristvirus (hiv). Det tillhör en grupp läkemedel som kallas proteashämmare. Darunavir Krka d.d. verkar genom att minska mängden hiv i din kropp. Detta förbättrar ditt immunsystem och minskar risken att utveckla sjukdomar förknippade med hiv-infektion.

##### **Vad används det för**

Darunavir Krka d.d. används för att behandla vuxna och barn över 3 år och som väger minst 15 kg som är infekterade med hiv och som redan har använt andra antiretrovirala läkemedel.

Darunavir Krka d.d. måste tas i kombination med en låg dos ritonavir och andra hiv-läkemedel. Din läkare kommer att diskutera med dig vilken läkemedelskombination som är bäst för dig.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Darunavir Krka d.d.

##### **Ta inte Darunavir Krka d.d.:**

- om du är allergisk mot den aktiva substansen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har **allvarlig leversjukdom**. Tala med din läkare om du är osäker på hur allvarlig din leversjukdom är. Ytterligare tester kan vara nödvändiga.

##### **Kombinera inte Darunavir Krka d.d. med något av följande läkemedel**

Om du tar något av dessa, fråga din läkare om du kan byta till ett annat läkemedel.

Läkemedel	Användningsområde för läkemedlet
<i>Avanafil</i>	för att behandla erektionsproblem
<i>Astemizol</i> eller <i>terfenadin</i>	för att behandla allergisymtom
<i>Triazolam</i> och <i>midazolam</i> som tas via munnen	för att hjälpa dig att sova och/eller för att lindra

	ångest
<i>Cisaprid</i>	för att behandla vissa magproblem
<i>Kolkicin</i> (om du har njur- och/eller leverproblem)	för att behandla gikt eller familjär medelhavsfeber
<i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol</i>	för att behandla psykiatriska tillstånd
<i>Ergotaminalkaloider</i> som <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin</i> och <i>metylergometrin (metylergonovin)</i>	för att behandla migrän och huvudvärk
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin</i>	för att behandla vissa hjärtsjukdomar, t.ex. oregelbunden hjärtrytm
<i>Lovastatin, simvastatin och lomitapid</i>	för att sänka kolesterolnivåerna
<i>Rifampicin</i>	för att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos
<i>Kombinationspreparatet lopinavir/ritonavir</i>	detta läkemedel mot HIV tillhör samma klass som Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	för att behandla hepatit C-infektion
<i>Alfuzosin</i>	för behandling av förstörd prostata
<i>Sildenafil</i>	för behandling av högt blodtryck i blodkärlen i lungorna
<i>Tikagrelor</i>	för att förhindra att blodplättarna klumpar ihop sig vid behandling av patienter som har haft en hjärtinfarkt

Ta inte Darunavir Krka d.d. tillsammans med produkter som innehåller Johannesört (*Hypericum perforatum*).

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Darunavir Krka d.d.

Darunavir Krka d.d. botar inte hiv-infektion. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Personer som tar Darunavir Krka d.d. kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion. Du måste fortsätta att ha regelbunden kontakt med läkare.

Personer som tar Darunavir Krka d.d. kan utveckla hudutslag. I sällsynta fall kan ett utslag bli allvarligt eller potentiellt livshotande. Kontakta alltid din läkare om du utvecklar utslag.

Utslag (vanligen milda eller måttliga) kan förekomma mer frekvent hos patienter som tar både Darunavir Krka d.d. och raltegravir (vid hiv-infektion) än hos patienter som tar endera av dessa läkemedel.

### Informera din läkare om din situation FÖRE och UNDER din behandling

Kontrollera följande punkter och berätta för din läkare om någon av dessa gäller dig.

- Tala om för din läkare om du tidigare har haft **problem med levern**, inklusive hepatit B- eller C-infektion. Läkaren kan bedöma hur allvarlig din leversjukdom är innan han/hon beslutar om du kan ta Darunavir Krka d.d.
- Tala om för din läkare om du har **diabetes**. Darunavir Krka d.d. kan öka sockernivåerna i blodet.
- Tala omedelbart om för din läkare om du noterar några **symtom på infektion** (till exempel förstörade lymfknotor eller feber). Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare haft opportunistisk infektion kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppkomma kort efter att behandlingen med hiv-läkemedel påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på en förbättring av kroppens immunsvår, som gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge tydliga symtom.
- Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet

attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

- Tala om för din läkare om du har **blödarsjuka**. Darunavir Krka d.d. kan öka risken för blödningar.
- Tala om för din läkare om du är **allergisk mot sulfonamider** (som t.ex. används för att behandla vissa infektioner).
- Tala om för din läkare om du märker av **problem med muskler och skelett**. Vissa patienter som tar antiviral kombinationsbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som kallas osteonekros (död benvävnad på grund av förlust av blodtillförsel till skelettet). Längden på den antivirala kombinationsbehandlingen, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression (kraftigt nedsatt immunförsvar) och högt BMI (body mass index), kan vara några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen. Tecken på osteonekros är stela och värkande leder (speciellt i höft, knä och skuldra) och svårigheter att röra sig. Om du märker några av dessa symtom ska du kontakta din läkare.

### Äldre

Darunavir Krka d.d. har bara använts av ett begränsat antal patienter som är 65 år eller äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp ska du diskutera med din läkare om du kan använda Darunavir Krka d.d.

### Barn och ungdomar

Darunavir Krka d.d. ska inte användas till barn under 3 år eller som väger mindre än 15 kg.

### Andra läkemedel och Darunavir Krka d.d.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som du inte får kombinera med Darunavir Krka d.d. Dessa anges ovan under rubriken ”Kombinera inte Darunavir Krka d.d. med något av följande läkemedel”.

I de flesta fall kan Darunavir Krka d.d. kombineras med läkemedel mot hiv som tillhör andra klasser (t.ex. NRTI-preparat (nukleosidanaloger), NNRTI-preparat (icke-nukleosidanaloger), CCR5-antagonister och FI-preparat (fusionshämmare)). Darunavir Krka d.d. tillsammans med ritonavir har inte testats med alla PI-preparat (proteashämmare), och får inte användas tillsammans med andra hiv-PI-preparat. I vissa fall kan doseringen av andra läkemedel behöva ändras. Tala därför alltid om för din läkare om du tar andra läkemedel mot hiv och följ noggrant läkarens anvisningar om vilka läkemedel som kan kombineras.

Effekten av Darunavir Krka d.d. kan minska om du tar något av följande läkemedel. Tala om för din läkare om du tar:

- *fenobarbital, fenytoin* (för att förhindra krampanfall)
- *dexametason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (mot hiv-infektion)
- *boceprevir* (mot hepatit C-infektion)
- *rifapentin, rifabutin* (läkemedel för att behandla vissa infektioner, t.ex. tuberkulos)
- *sakvinavir* (mot hiv-infektion)

Effekterna av andra läkemedel kan påverkas om du tar Darunavir Krka d.d. Tala om för din läkare om du tar:

- *amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvediol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (mot hjärtsjukdom) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna av dessa läkemedel kan öka.
- *apixaban, dabigatranetexilat, rivaroxaban, warfarin* (för att minska blodets koagulering) eftersom deras behandlingseffekt eller biverkningar kan förändras; din läkare kanske måste kontrollera ditt blod.

- östrogenbaserade hormonella preventivmedel eller hormonell ersättningsbehandling. Darunavir Krka d.d. kan minska deras effekt. Om dessa används som preventivmetod rekommenderas alternativa icke-hormonella preventivmetoder.
- *etinylestradiol/drospirenon*. Darunavir Krka d.d. kan öka risken för förhöjda kaliumnivåer orsakade av drospirenon.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (för att sänka kolesterolnivåerna). Risken för muskelskada kan vara ökad. Din läkare kommer att utvärdera vilken kolesterolsänkande behandling som passar din specifika situation bäst.
- *klaritromycin* (antibiotika)
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (för att dämpa immunsystemet) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna av dessa läkemedel kan vara ökade. Din läkare kan vilja göra ytterligare tester.
- *kortikosteroider inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Dessa läkemedel används för att behandla allergier, astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, inflammation i ögon, leder och muskler samt andra inflammatoriska tillstånd. Om alternativa läkemedel inte kan användas ska dessa läkemedel bara användas efter medicinsk utvärdering och under noggrann kontroll av din läkare med avseende på biverkningar av kortikosteroider.
- *buprenorfin/naloxon* (läkemedel för att behandla opioidberoende)
- *salmeterol* (läkemedel för att behandla astma)
- *artemeter/lumefantrin* (ett kombinationspreparat mot malaria)
- *dasatinib, everolimus, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (för att behandla cancer)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (för erektionsproblem eller för att behandla en lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertension)
- *simeprevir* (för att behandla hepatit C-infektion)
- *fentanyl, oxykodon, tramadol* (för att behandla smärta).

Doseringen av andra läkemedel kan behöva ändras eftersom antingen deras egen eller Darunavir Krka d.d.s behandlingseffekt eller biverkningar kan påverkas om de kombineras. Tala om för din läkare om du tar:

- *alfentanil* (kraftigt och kortverkande smärtstillande läkemedel för injektion som används vid operationer)
- *digoxin* (för att behandla vissa hjärtsjukdomar)
- *klaritromycin* (antibiotika)
- *itraconazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (för att behandla svampinfektioner). Vorikonazol ska endast tas efter medicinsk utvärdering.
- *rifabutin* (mot bakterieinfektioner)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot erektionsproblem eller högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (för att behandla depression och ångest)
- *maravirok* (för att behandla HIV-infektion)
- *metadon* (för att behandla opiatberoende)
- *karbamazepin, klonazepam* (för att förhindra krampanfall eller för att förhindra vissa typer av nervsmärta)
- *kolkicin* (för att behandla gikt eller familjär medelhavsfeber)
- *bosentan* (för att behandla högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam när de tas som en injektion, zoldipem* (lugnande medel)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (för att behandla psykiatriska tillstånd).

Detta är **inte** en fullständig lista över läkemedel. Informera din läkare om **alla** läkemedel som du tar.

### **Darunavir Krka d.d. med mat och dryck**

Se avsnitt 3 "Hur du tar Darunavir Krka d.d."

### **Graviditet och amning**



Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller ammar. Gravida eller ammande mödrar får inte ta Darunavir Krka d.d. om inte läkare speciellt har ordinerat det. Hiv-infekterade kvinnor får inte amma sina barn eftersom det både finns en risk att barnet blir infekterat med hiv genom bröstmjölken och eftersom man inte vet hur läkemedlet påverkar ditt barn.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Använd inte maskiner eller kör bil om du känner dig yr efter att du tagit Darunavir Krka d.d.

### **3. Hur du tar Darunavir Krka d.d.**

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta Darunavir Krka d.d. och ritonavir utan att tala med din läkare.

När behandlingen har startats får dosen eller doseringsformen inte ändras och behandlingen får inte avslutas utan instruktioner från läkare.

Darunavir Krka d.d. får inte krossas eller tuggas. Denna tablettstyrka är inte lämplig för doser under 600 mg. Det är inte möjligt att administrera samtliga pediatrika doseringar med detta läkemedel. Andra tablettstyrkor och beredningsformer av darunavir finns tillgängligt.

### **Dosering för vuxna som inte har tagit antiretrovirala läkemedel tidigare (din läkare avgör detta)**

Du kommer att behöva en annan dos av Darunavir Krka d.d. som inte kan ges med dessa 600 mg tabletter. Andra styrkor av Darunavir Krka d.d. finns tillgängliga.

### **Dosering för vuxna som har tagit antiretrovirala läkemedel tidigare (din läkare avgör detta)**

Dosen är antingen:

- 600 mg Darunavir Krka d.d. (1 tablett innehållande 600 mg Darunavir Krka d.d.) tillsammans med 100 mg ritonavir två gånger dagligen.

ELLER

- 800 mg Darunavir Krka d.d. (2 tabletter innehållande 400 mg Darunavir Krka d.d. eller 1 tablett innehållande 800 mg Darunavir Krka d.d.) tillsammans med 100 mg ritonavir en gång dagligen. Darunavir Krka d.d. 400 mg och 800 mg tabletter ska endast användas för att uppnå doseringen 800 mg en gång dagligen.

Diskutera med din läkare om vilken dosering som är bäst för dig.

### ***Bruksanvisning för vuxna***

- Ta alltid Darunavir Krka d.d. tillsammans med ritonavir. Darunavir Krka d.d. fungerar inte på rätt sätt utan ritonavir
- Ta en tablett Darunavir Krka d.d. 600 mg på morgonen tillsammans med 100 mg ritonavir
- Ta en tablett Darunavir Krka d.d. 600 mg på kvällen tillsammans med 100 mg ritonavir
- Ta Darunavir Krka d.d. med mat. Darunavir Krka d.d. fungerar inte på rätt sätt utan mat. Typen av mat är inte viktig.
- Svälj tabletterna med dryck, t.ex. vatten eller mjölk.

### **Dosering för barn från 3 år som väger minst 15 kg och som inte har tagit antiretrovirala läkemedel tidigare (ditt barns läkare avgör detta)**

Läkaren beslutar om lämplig daglig engångsdos som baseras på barnets kroppsvikt (se nedanstående tabell). Den här dosen får inte överstiga den rekommenderade dosen för vuxna som är 800 mg Darunavir Krka d.d. tillsammans med 100 mg ritonavir en gång dagligen. Läkaren kommer att informera dig om hur många Darunavir Krka d.d. tabletter barnet ska ta.

Vikt	En darunavir-dos är	En ritonavir <sup>a</sup> -dos är
15 - 30 kg	600 mg	100 mg
30-40 kg	675 mg	100 mg
över 40 kg	800 mg	100 mg

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

### Dosering för barn från 3 år som väger minst 15 kg och som har tagit antiretrovirala läkemedel tidigare (ditt barns läkare avgör detta)

Läkaren beslutar om dosen som baseras på barnets kroppsvikt (se nedanstående tabell). Läkaren avgör om barnet ska få dosering en eller två gånger dagligen. Denna dos får inte överstiga den rekommenderade dosen för vuxna, som är 600 mg Darunavir Krka d.d. tillsammans med 100 mg ritonavir två gånger dagligen eller 800 mg Darunavir Krka d.d. tillsammans med 100 mg ritonavir en gång dagligen.

Läkaren kommer att informera dig om hur många Darunavir Krka d.d. tabletter och hur mycket ritonavir (kapslar, tabletter eller lösning) barnet ska ta. Tabletter med lägre styrkor finns tillgängliga för att uppnå den rätta dosen. Din läkare avgör om Darunavir Krka d.d. tabletter bäst för ditt barn.

#### Dosering två gånger dagligen

Vikt	En dos är
15-30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir två gånger dagligen
30-40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir två gånger dagligen
över 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir två gånger dagligen

\* För barn 12 år och uppåt och som väger minst 40 kg kommer ditt barns läkare att avgöra om Darunavir Krka d.d. 800 mg en gång dagligen kan användas. Detta kan inte ges med dessa 600 mg tabletter. Andra styrkor av Darunavir Krka d.d. finns tillgängliga.

#### Dosering en gång dagligen

Vikt	En dos är	En ritonavir <sup>a</sup> -dos är
15-30 kg	600 mg	100 mg
30-40 kg	675 mg	100 mg
över 40 kg	800 mg	100 mg

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

### Bruksanvisning för barn

- Barnet ska alltid ta Darunavir Krka d.d. tillsammans med ritonavir. Darunavir Krka d.d. kan inte fungera på rätt sätt utan ritonavir
- Barnet ska ta doserna av Darunavir Krka d.d. och ritonavir två gånger dagligen eller en gång dagligen. Om Darunavir Krka d.d. har ordinerats två gånger dagligen måste barnet ta en dos på morgonen och en dos på kvällen. Ditt barns läkare kommer att bestämma lämplig dosering för ditt barn.
- Barnet ska ta Darunavir Krka d.d. tillsammans med mat. Darunavir Krka d.d. kan inte fungera på rätt sätt utan mat. Typen av mat är inte viktig.
- Barnet ska svälja tabletterna med dryck såsom vatten eller mjölk.

### Om du har tagit för stor mängd av Darunavir Krka d.d.

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### Om du har glömt att ta Darunavir Krka d.d.

Om du märker detta inom **6 timmar** skall du ta tabletterna omedelbart. Ta alltid tabletterna med ritonavir och mat. Om du märker det senare än **6 timmar** efter missad dos ska du hoppa över tabletterna och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### Sluta inte ta Darunavir Krka d.d. utan att tala med din läkare

Anti-Hiv- läkemedel kan få dig att känna dig bättre. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta Darunavir Krka d.d. Tala först med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### **Tala om för din läkare om du drabbas av någon av följande biverkningar:**

Leverproblem som ibland kan vara allvarliga har rapporterats. Din läkare bör ta blodprov innan du påbörjar behandling med Darunavir Krka d.d. Om du har kronisk hepatit B- eller C-infektion bör din läkare ta blodprov oftare för att du har en ökad risk att utveckla leverproblem. Tala med din läkare om tecken och symtom på leverproblem. Dessa kan inkludera guldfärgning av huden eller ögonvitorna, mörk (tefärgad) urin, blek avföring, illamående, kräkningar, aptitlöshet, eller smärta, värk eller smärta och obehag på höger sida under revbenen.

Hudutslag (oftare vid användning i kombination med raltegravir), klåda. Utslagen är vanligen milda till måttliga. Ett hudutslag kan också vara ett symtom på en sällsynt svår situation. Det är därför viktigt att du talar med din läkare om du får hudutslag. Din läkare kommer att råda dig hur man handskas med dina symtom eller om Darunavir Krka d.d. måste stoppas.

Andra allvarliga biverkningar var diabetes (vanliga) och inflammation i bukspottkörteln (mindre vanliga).

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- diarré

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- kräkning, illamående, magont eller uppspändhet, matsmältningsbesvär, gasbildning
- huvudvärk, trötthet, yrsel, dåsighet, domningar, stickningar eller smärta i händer och fötter, kraftlöshet, svårighet att somna

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- bröstsmärta, förändringar på EKG (elektrokardiogram), snabba hjärtslag
- nedsatt eller onormal känslighet i huden, stickningar, uppmärksamhetsstörning, minnesförlust, balansproblem
- andningssvårigheter, hosta, näsblod, irritation i svalg
- inflammation i magen eller munnen, halsbränna, ulkning, torr mun, obehag från buk, förstoppning, rapning
- njursvikt, njurstenar, svårighet att urinera, täta eller rikliga urinerings, ibland nattetid
- nässelutslag, allvarlig svullnad av hud eller andra vävnader (oftast läppar eller ögon), eksem, överdrivna svettningar, nattliga svettningar, håravfall, akne, fjällande hud, färgning av naglarna
- muskelsmärta, muskelkramper eller muskelsvaghet, smärta i extremiteter, osteoporos
- försämrad sköldkörtelfunktion. Detta kan man se i ett blodprov.
- högt blodtryck, blodvallning
- röda eller torra ögon
- feber, svullnad i benen på grund av vätska, olustkänsla, irritabilitet, smärta
- symtom på infektion, herpes simplex
- erektionsstörning, förstoring av bröst
- sömnproblem, sömnighet, depression, ångest, onormala drömmar, minskad sexualdrift

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- en reaktion som kallas DRESS [allvarliga utslag som kan följas av feber, trötthet, svullnad av

ansikte eller lymfkörtlar, ökade eosinofiler (typ av vita blodkroppar), effekt på lever, njure eller lunga]

- hjärtinfarkt, eller långsamma hjärtslag, hjärtklappning
- synrubbing
- frossbrytningar, känner sig onormal
- förvirringstillstånd eller desorientering, förändrat humör, rastlöshet
- svimning, epileptiska anfall, förändrat eller förlorat smaksinne
- munsår, blodkräkning, inflammation i läpparna, torra läppar, beläggning på tungan
- rinnande näsa
- hudförändringar, torr hud
- stelhet i muskler eller leder, ledvärk med eller utan inflammation
- förändringar av vissa blodvärden. Dessa kan ses på resultaten av blod- och urinprover. Din läkare kommer att förklara detta för dig. Exempel är: ökning av vissa vita blodkroppar.

Vissa biverkningar är typiska för anti-hiv-läkemedel som tillhör samma grupp som

Darunavir Krka d.d. Dessa är:

- muskelvärk, ömhet eller svaghet. I sällsynta fall har muskelbesvären varit allvarliga.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Darunavir Krka d.d. ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Hållbarhet efter första öppnandet: 1 månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är darunavir. Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg darunavir.
- Övriga innehållsämnen är cellulosa, mikrokristallin, krospovidon, hydroxipropylcellulosa, kiseldioxid, kolloidal vattenfri, mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid (cellulosa, mikrokristallin; kiseldioxid, kolloidal vattenfri) och magnesiumstearat (E470b) i tablettkärnan, samt poly(vinylalkohol), makrogol, titandioxid (E171), talk (E553b), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172) i filmdrageringen.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

De filmdragerade tablettarna är orangebruna, ovala, bikonvexa, ingraverade med märkningen S2 på ena sidan. Tablettdimensioner: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. finns tillgängliga i burkar innehållande 30 filmdragerade tabletter (1 burk med 30 filmdragerade tabletter), 60 filmdragerade tabletter (2 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter), 90 filmdragerade tabletter (3 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter) samt 180 filmdragerade tabletter (6 burkar med vardera 30 filmdragerade tabletter) i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

### **Tillverkare**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

### **Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

### **Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 210 6256177

### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

### **Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

### **Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

### **Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

### **Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom**

Krka UK Ltd.  
Tel: +44 (0)207 400 3352

**Denna bipacksedel ändrades senast**

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