

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Accord 800 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Darunavir Accord 800 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg darunavir (som propylenglykolat).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 151,88 mg laktosemonohydrat

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 111,1 mg propylenglykol (E1520).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Darunavir Accord 800 mg

Mørkerød, ovalt formet tablett, med "800" nedfelt på én side med målene:

lengde: 21,4±0,2 mm, bredde: 10,8 ± 0,2 mm og tykkelse: 8,0±0,4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Darunavir Accord administrert samtidig med lav dose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av pasienter med humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon.

Darunavir Accord administrert samtidig med kobicistat er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (12 år og eldre, som veier minst 40 kg) (se pkt. 4.2).

Darunavir Accord 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå egnede doseringer til behandling av hiv-1-infeksjoner hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 år og med minst 40 kg kroppsvekt som er:

- naive for antiretroviral behandling (ART) (se pkt. 4.2).
- ART-erfarne uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10⁶/l. Når det vurderes å sette i gang behandling med Darunavir Accord hos slike ART-erfarne pasienter, bør genotypetesting være rettleidende for bruk av Darunavir Accord (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hiv-infeksjon. Etter at behandlingen med Darunavir Accord er påbegynt, skal pasienten informeres om å ikke endre dosen, doseringsform eller avbryte behandlingen uten å ha diskutert med helsepersonell.

Interaksjonsprofilen til darunavir avhenger av om ritonavir eller kobicistat brukes som

farmakokinetisk forsterker. Darunavir kan derfor ha forskjellige kontraindikasjoner og anbefalinger vedrørende legemidler som brukes samtidig, avhengig av om forbindelsen forsterkes med ritonavir eller kobicistat (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Dosering

Darunavir Accord må alltid gis oralt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatomtalen for kobicistat eller ritonavir må derfor leses før behandling med Darunavir Accord igangsettes. Kobicistat er ikke indisert til bruk i regimer som gis to ganger daglig eller til bruk i den pediatriske populasjonen som er yngre enn 12 år og veier mindre enn 40 kg.

Darunavir kan også være tilgjengelig som mikstur, suspensjon for pasienter som ikke kan svelge darunavirtabletter.

ART-naive voksne pasienter

Anbefalt Darunavir Accord-dose er 800 mg én gang daglig, tatt sammen med kobicistat 150 mg én gang daglig eller ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid. Darunavir Accord 800 mg tabletter kan brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

ART-erfarne voksne pasienter

Anbefalt dosering er som følger:

- Hos ART-erfarne pasienter uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.1) kan det benyttes 800 mg én gang daglig, tatt sammen med kobicistat 150 mg én gang daglig eller ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid.
- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1-genotypetesting ikke er tilgjengelig, er anbefalt Darunavir Accord-dose 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig, i forbindelse med måltid. Se preparatomtale for darunavir 600 mg tabletter.

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

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 40 kg)

Anbefalt Darunavir Accord-dose er 800 mg en gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig i forbindelse med et måltid eller 800 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig tatt med mat (hos ungdom som er 12 år eller eldre). Darunavir 800 mg tabletter kan brukes til å oppnå den daglige doseringen på 800 mg. Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med darunavir hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

ART-erfarne pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 40 kg)

Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med darunavir hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Følgende dosering anbefales:

- Hos ART-erfarne pasienter uten DRV-RAMs* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.1), kan Darunavir Accord 800 mg én gang daglig benyttes, tatt sammen med ritonavir 100 mg én gang daglig i forbindelse med måltid eller 800 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig tatt med mat (hos ungdom som er 12 år eller eldre). Dosen av kobicistat som skal brukes med Darunavir Accord hos barn som er yngre enn 12 år, har ikke blitt fastslått ennå.
- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1 genotyping ikke er tilgjengelig, se preparatomtale for darunavir 600 mg tabletter.

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

Råd ved glemte doser

Hvis en manglende dose med darunavir og/eller kobicistat eller ritonavir én gang daglig oppdages innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med darunavir og kobicistat eller ritonavir sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette ble oppdaget senere enn 12 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør den manglende dosen ikke tas

og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

Denne rettleidingen er basert på darunavirs halveringstid i nærvær av kobicistat eller ritonavir og det anbefalte doseringsintervallet på ca. 24 timer.

Hvis en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Accord med kobicistat eller ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis en pasient kaster opp senere enn 4 timer etter inntak av legemidlet, trenger pasienten ikke ta en ny dose Darunavir Accord med kobicistat eller ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Spesielle grupper

Eldre personer

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Kobicistat er ikke undersøkt hos dialysepasienter, og det kan derfor ikke gis noen anbefalinger vedrørende bruk av darunavir/kobicistat hos disse pasientene.

Kobicistat hemmer tubulær sekresjon av kreatinin og kan gi en liten økning i serumkreatinin og en liten reduksjon i kreatininclearance. Bruk av kreatininclearance som estimat for nyrekapasitet kan derfor være villedende. Behandling med kobicistat som farmakokinetisk forsterker for darunavir bør derfor ikke innledes hos pasienter med kreatininclearance under 70 ml/min, dersom et legemiddel som gis samtidig krever dosejustering basert på kreatininclearance: f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproksil (som fumarat, fosfat eller suksinat) eller adefovirdipivoksil.

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Pediatrisk populasjon

Darunavir Accord bør ikke brukes til barn

- yngre enn 3 år grunnet forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.4 og 5.3) eller
- med kroppsvekt under 15 kg da dosen for denne populasjonen ikke er fastslått hos et tilstrekkelig antall pasienter (se pkt. 5.1).

Darunavir Accord tatt sammen med kobicistat skal ikke brukes til barn i alderen 3 til 11 år som veier < 40 kg, da dosen av kobicistat som skal brukes hos disse barna, ikke har blitt fastslått (se pkt. 4.4 og 5.3).

Darunavir Accord 400 og 800 mg tabletter er ikke egnet for denne pasientgruppen. Andre legemiddelformer er tilgjengelige, se preparatomtale for Darunavir Accord 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg tabletter.

Graviditet og postpartum

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

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

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet medførte lav darunavireksponering (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med darunavir/kobicistat skal derfor ikke

startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med darunavir/kobicistat skal bytte til et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6). Darunavir/ritonavir kan vurderes som et alternativ.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

Samtidig behandling med følgende legemidler på grunn av forventet reduksjon i plasmakonsentrasjoner av darunavir, ritonavir og kobicistat samt faren for tap av terapeutisk effekt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat:

- Kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).
- Sterke CYP3A-induktorer som rifampicin og naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*). Samtidig bruk forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir, ritonavir og kobicistat, noe som kan medføre tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gjelder darunavir forsterket med kobicistat, ikke forsterket med ritonavir:

- Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon enn darunavir forsterket med ritonavir. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer er kontraindisert, da disse kan redusere eksponeringen av kobicistat og darunavir og medføre tap av terapeutisk effekt. Sterke CYP3A-induktorer inkluderer f.eks. karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat hemmer eliminering av virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for utskillelse, noe som medfører økt eksponering av legemidlet som gis samtidig. Samtidig behandling med slike legemidler som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner er derfor kontraindisert (gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Darunavir 800 mg må alltid gis oralt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.2). Preparatomtalen for kobicistat eller ritonavir må derfor leses før behandling med Darunavir Accord igangsettes.

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

Darunavir binder seg hovedsakelig til surt α_1 -glykoprotein. Denne proteinbindingen er konsentrasjonsavhengig og indikativ for metningsgrad av bindingen. Det kan derfor ikke utelukkes at det skjer en proteinfortrengning av legemidler som i høy grad er bundet til surt α_1 -glykoprotein (se pkt. 4.5).

ART-erfarne pasienter – dosering én gang daglig

Darunavir brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA $\geq 100\,000$ kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.2). Kombinasjon med annen optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) enn ≥ 2 NRTIs er ikke undersøkt hos denne populasjonen. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

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

Graviditet

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

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig i andre og tredje trimester er vist å medføre lav darunavireksponering, med en reduksjon på ca. 90 % i C_{min} -nivå (se pkt. 5.2). Kobicistatnivået faller og gir ikke nødvendigvis tilstrekkelig forsterking. Den betydelige reduksjonen i darunavireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for overføring av HIV-infeksjon fra mor til barn. Behandling med darunavir/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet og kvinner som blir gravide under behandling med darunavir/kobicistat skal bytte til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6). Darunavir gitt med en lav dose ritonavir kan vurderes som et alternativ.

Eldre

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

Alvorlige hudreaksjoner

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

alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, utmattelse (fatigue), muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

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

Darunavir inneholder en sulfonamid. Darunavir Accord bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent sulfonamidallergi.

Levertoksisitet

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

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

Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkludert klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som utmattelse, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever, hepatomegali) hos pasienter som bruker darunavir brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir, bør midlertidig eller permanent seponering vurderes omgående.

Pasienter med annen samtidig sykdom

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer kreves for darunavir/ritonavir hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi darunavir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem. Det kreves derfor ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Kobicistat er ikke undersøkt hos dialysepasienter, og det kan derfor ikke gis noen anbefalinger vedrørende bruk av darunavir/kobicistat hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Kobicistat reduserer estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. Dette bør tas hensyn til dersom darunavir gis sammen med kobicistat til pasienter hvor estimert kreatininclearance brukes til å justere dosen av legemidler som gis samtidig (se pkt. 4.2 og preparatomtalen for kobicistat).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastslå om samtidig bruk av tenofovirdisoproksil og kobicistat er forbundet med en større risiko for nyrebivirkninger sammenlignet med regimer som omfatter tenofovirdisoproksil uten kobicistat.

Pasienter med hemofili

Økt blødning er rapportert, inkludert spontane hudhematomer og hemartrose hos proteasehemmer-behandlede pasienter med hemofili type A og B. Hos noen pasienter ble det gitt

ekstra faktor VIII. Hos mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandling med

proteasehemmere eller behandling ble reintrodusert hvis den var blitt avbrutt. En kausal sammenheng er foreslått, til tross for at virkningsmekanismen ikke er avklart. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på faren for økt blødning.

Vekt og metabolske parametre

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

Osteonekrose

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Legemiddelinteraksjoner

Flere av interaksjonsstudiene har blitt utført med darunavir i lavere doser enn anbefalt. Effektene på legemidler som administreres samtidig kan dermed være underestimerte, og klinisk overvåking av sikkerhet kan være indisert. For fullstendig informasjon om interaksjoner med andre legemidler, se pkt. 4.5.

Farmakokinetisk forsterker og legemidler som brukes samtidig

Darunavir har forskjellige interaksjonsprofiler avhengig av om forbindelsen forsterkes med ritonavir eller kobicistat:

- Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon: samtidig bruk av darunavir/kobicistat og sterke CYP3A-induktorer er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), og samtidig bruk av moderate CYP3A-induktorer er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Bruk av darunavir/ritonavir eller darunavir/kobicistat samtidig med sterke CYP3A-induktorer som lopinavir/ritonavir, rifampicin eller naturlegemidler som inneholder johannesurt, *Hypericum perforatum*, er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- I motsetning til ritonavir har kobicistat ingen induserende effekt på enzymer eller transportproteiner (se pkt. 4.5). Ved bytte fra ritonavir til kobicistat som farmakoforsterker, kreves forsiktighet de to første behandlingsukene med darunavir/kobicistat, spesielt dersom dosen av legemidler som gis samtidig har blitt titrert eller justert mens ritonavir ble brukt som farmakoforsterker. En dosereduksjon av legemidlet som gis samtidig kan være nødvendig i slike tilfeller.

Efavirenz i kombinasjon med forsterket darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig kan

medføre suboptimal darunavir C_{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, bør doseringen Darunavir Accord/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig brukes. Se preparatomtaler for darunavir 600 mg tabletter (se pkt. 4.5).

Darunavir Accord 800 mg tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, skal ikke ta dette legemidlet.

Darunavir Accord 800 mg tabletter inneholder propylenglykol (E1520).

Darunavir Accord 800 mg tabletter inneholder 111,1 mg propylenglykol (E1520) i hver filmdrasjerte tablett. Samtidig administrasjon med et substrat for alkoholdehydrogenase for eksempel etanol kan forårsake alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsprofilen til darunavir kan variere avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Anbefalingene som gis vedrørende samtidig bruk av darunavir og andre legemidler kan derfor variere avhengig av om darunavir forsterkes med ritonavir eller kobicistat (se pkt. 4.3 og 4.4). Det kreves også forsiktighet i starten av behandlingen ved bytte fra ritonavir til kobicistat som farmakoforsterker (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker darunavireksponering (ritonavir som farmakoforsterker)

Darunavir og ritonavir metaboliseres av CYP3A. Legemidler som inducerer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke utskillelse av darunavir og ritonavir og føre til lavere plasmakonsentrasjoner av disse forbindelsene og følgelig av darunavir, noe som medfører tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens (se pkt. 4.3 og 4.4). CYP3A-induktorer som er kontraindisert omfatter rifampicin, johannesurt og lopinavir.

Bruk av darunavir og ritonavir samtidig med andre legemidler som hemmer CYP3A, kan senke utskillelse av darunavir og ritonavir og føre til økte plasmakonsentrasjoner av darunavir og ritonavir. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere er ikke anbefalt og forsiktighet er påkrevd. Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under (f.eks. indinavir, antimykotika av azoltypen, slik som klotrimazol).

Legemidler som påvirker darunavireksponering (kobicistat som farmakoforsterker)

Darunavir og kobicistat metaboliseres av CYP3A, og samtidig bruk av CYP3A-induktorer kan derfor medføre subterapeutisk plasmaeksponering av darunavir. Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon enn ritonavirforsterket darunavir: samtidig bruk av darunavir/kobicistat og legemidler som er sterke CYP3A-induktorer (f.eks. johannesurt, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av darunavir/kobicistat og svake til moderate CYP3A-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason og bosentan) er ikke anbefalt (se interaksjonstabell under).

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere gjelder samme anbefalinger uavhengig av om darunavir er forsterket med ritonavir eller med kobicistat (se avsnitt over).

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med ritonavir

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

Darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir må ikke kombineres med legemidler som er sterkt avhengig av CYP3A for utskillelse, og som ved økt systemisk eksponering forbindes med alvorlige

og/eller livstruende hendelser (smalt terapeutisk vindu) (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av forsterket darunavir og legemidler som har aktiv(e) metabolitt(er) dannet via CYP3A, kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av disse aktive metabolittene, som igjen kan medføre tap av deres terapeutiske effekt (se interaksjonstabellen under).

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

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

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

Ritonavir hemmer transportproteinene P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3, og samtidig bruk av substrater for disse transportproteinene kan medføre økte plasmakonsentrasjoner av disse forbindelsene (f.eks. dabigatraneteksilat, digoksin, statiner og bosentan, se interaksjonstabellen under).

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med kobicistat

Anbefalingene for darunavir forsterket med ritonavir er tilsvarende anbefalingene for darunavir forsterket med kobicistat med hensyn til substrater for CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3 (se kontraindikasjonene og anbefalingene i avsnittet over). Kobicistat 150 mg gitt sammen med darunavir 800 mg én gang daglig øker darunavirs farmakokinetiske parametre på tilsvarende måte som ritonavir (se pkt. 5.2).

I motsetning til ritonavir induserer ikke kobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. For ytterligere informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Interaksjonstabell

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Interaksjonsprofilen til darunavir er avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Darunavir kan derfor ha forskjellige anbefalinger for legemidler som brukes samtidig avhengig av om darunavir forsterkes med ritonavir eller kobicistat. Ingen av interaksjonsstudiene presentert i tabellen har blitt utført med darunavir forsterket med kobicistat. Samme anbefalinger gjelder, hvis ikke annet er spesifisert. For ytterligere informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

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

I tabellen under er spesifikk farmakokinetisk forsterker spesifisert når anbefalingene er forskjellige. Når anbefalingene er like for darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir eller kobicistat, brukes betegnelsen "forsterket darunavir".

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

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
<i>Integraseoverføringshemmere</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22 % dolutegravir C_{24h} \downarrow 38 % dolutegravir C_{max} \downarrow 11 % darunavir \leftrightarrow * * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata	Forsterket darunavir og dolutegravir kan brukes uten dosejustering.
Raltegravir	Noen kliniske studier indikerer at raltegravir kan medføre en liten reduksjon i darunavirs plasmakonsentrasjon.	På det nåværende tidspunkt synes raltegravirs påvirkning av darunavirs plasmakonsentrasjon ikke å være klinisk relevant. Forsterket darunavir og raltegravir kan brukes uten dosejustering.
<i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC \downarrow 9% didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C_{min} \leftrightarrow darunavir C_{max} \leftrightarrow	Kombinasjonen av forsterket darunavir og didanosin kan brukes uten dosejustering. Didanosin skal administreres på tom mage, så det skal derfor gis 1 time før eller 2 timer etter forsterket darunavir gitt med mat.
Tenofoviridisoprosil 245 mg én gang daglig [‡]	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 fra effekt på MDR-1-transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når forsterket darunavir gis i kombinasjon med tenofoviridisoprosil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler. Darunavir gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av tenofoviridisoprosil.
Emtricitabin/ tenofoviralfenamid	Tenofoviralfenamid \leftrightarrow Tenofovir \uparrow	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralfenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med forsterket darunavir.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme	Forsterket darunavir kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering. Darunavir gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med forsterket darunavir.	Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av emtricitabin eller lamivudin.
<i>Ikke-nukleo(s/t)id revers transkriptasehemmere (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg én gang daglig	efavirenz AUC ↑ 21 % efavirenz C _{min} ↑ 17 % efavirenz C _{max} ↑ 15 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C _{min} ↓ 31 % #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz fra CYP3A-hemming) (↓ darunavir fra CYP3A-induksjon)	Økt eksponering av efavirenz etter inntak av efavirenz og darunavir med en lav dose ritonavir kan føre til toksiske effekter på sentralnervesystemet, og klinisk monitorering kan være nødvendig. Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av darunavir og kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg to ganger daglig	etravirin AUC ↓ 37 % etravirin C _{min} ↓ 49 % etravirin C _{max} ↓ 32 % darunavir AUC ↑ 15 % darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir med en lav dose ritonavir og etravirin 200 mg to ganger daglig kan brukes uten dosejustering. Samtidig bruk av darunavir og kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Nevirapin 200 mg to ganger daglig	nevirapin AUC ↑ 27 % nevirapin C _{min} ↑ 47 % nevirapin C _{max} ↑ 18 % #darunavir: konsentrasjoner var i samsvar med historiske data (↑ nevirapin fra CYP3A-hemming)	Darunavir med en lav dose ritonavir og nevirapin kan brukes uten dosejusteringer. Samtidig bruk av darunavir og kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Rilpivirin 150 mg én gang daglig	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 1 % darunavir C _{max} ↔	Forsterket darunavir og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.
<i>Hiv-Proteasehemmere –(PI)–uten samtidig administrering av en lav dose ritonavir[†]</i>		
Atazanavir 300 mg én gang daglig	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52 % atazanavir C _{max} ↓ 11 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: sammenligning av atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig. Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to	Darunavir med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer. Darunavir gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig.	
Indinavir 800 mg to ganger daglig	<p>indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C_{min} ↑ 125 % indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C_{min} ↑ 44 % #darunavir C_{max} ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: sammenligning av indinavir/ritonavir 800 mg/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800 mg/400 mg/100 mg to ganger daglig. Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig.</p>	<p>Ved samtidig bruk med darunavir og en lav dose ritonavir, kan det være nødvendig å justere dosen av indinavir fra 800 mg to ganger daglig til 600 mg to ganger daglig i tilfelle intoleranse.</p> <p>Darunavir gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).</p>
Sakinavir 1000 mg to ganger daglig	<p>#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C_{min} ↓ 42 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % sakinavir AUC ↓ 6 % sakinavir C_{min} ↓ 18 % sakinavir C_{max} ↓ 6 %</p> <p>Sakinavir: sammenligning av sakonavir/ritonavir 1000 mg/100 mg to ganger daglig vs. sakonavir/darunavir/ritonavir 1000 mg/400 mg/100 mg to ganger daglig. Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg i kombinasjon med sakonavir 1000 mg to ganger daglig.</p>	<p>Det anbefales ikke å kombinere darunavir og en lav dose ritonavir med sakonavir.</p> <p>Darunavir gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).</p>
<i>Hiv-Proteasehemmere (PIs) – gitt sammen med en lav dose ritonavir[†]</i>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533 mg/133,3 mg to ganger daglig</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C_{min} ↑ 23 % lopinavir C_{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 %[‡] darunavir C_{min} ↓ 51 %[‡] darunavir C_{max} ↓ 21 %[‡]</p> <p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13 % lopinavir C_{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C_{min} ↓ 55 % darunavir C_{max} ↓ 21 %</p> <p>[‡] basert på verdier som ikke er dose-normaliserte</p>	<p>På grunn av en reduksjon i eksponeringen (AUC) for darunavir på 40 % er ikke hensiktsmessige doser av kombinasjonen fastslått. Samtidig bruk av forsterket darunavir og kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc	maraviroc AUC ↑ 305%	Dosen av maraviroc bør være 150 mg

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
150 mg to ganger daglig	maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129% darunavir/ritonavir konsentrasjonene var i overensstemmelse med tidligere data.	to ganger daglig når gitt samtidig med forsterket darunavir.
α1-ADRENORESEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Basert på teoretiske vurderinger forventes darunavir å øke plasmakonsentrasjonen av alfuzosin. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av forsterket darunavir og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøkt. Alfentanils metabolisme medieres av CYP3A, og kan dermed hemmes av forsterket darunavir.	Samtidig bruk av forsterket darunavir kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåking av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming.
MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Forsiktighet er påkrevd og monitorering av terapeutisk konsentrasjon, hvis mulig, anbefales for disse antiarytmika ved samtidig bruk av forsterket darunavir. Samtidig administrasjon av forsterket darunavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Digoksin 0,4 mg enkeltdose	digoksin AUC ↑ 61 % digoksin C_{min} ND digoksin C_{max} ↑ 29 % (↑digoksin fra en mulig hemming av P-gp)	Siden digoksin har et smalt terapeutisk vindu, anbefales lavest mulig startdose digoksin i de tilfeller der digoksin gis samtidig til pasienter som får behandling med forsterket darunavir. Digoksindosen bør titreres forsiktig for å få den ønskede kliniske effekten mens pasientens totale kliniske tilstand vurderes.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	klaritromycin AUC ↑ 57 % klaritromycin C_{min} ↑ 174 % klaritromycin C_{max} ↑ 26 % #darunavir AUC ↓ 13 % #darunavir C_{min} ↑ 1 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % 14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med darunavir/ritonavir. (↑klaritromycin pga. CYP3A-hemming og mulig P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin gis samtidig med forsterket darunavir. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtale for klaritromycin vedrørende anbefalt dose.
ANTIKOAGULANTIA/PLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Apiksaban Rivaroksaban	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket darunavir og disse antikoagulantia kan øke	Bruk av forsterket darunavir med en direkte peroral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	konsentrasjoner av antikoagulanten. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg enkeldose: dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C _{max} ↑ 64 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk overvåkning og/eller dosereduksjon av DOAK bør vurderes når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med darunavir/ritonavir.
Tikagrelor	darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig: dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C _{max} ↑ 22 %	Darunavir/kobicistat: Klinisk overvåkning og dosereduksjon av DOAK er nødvendig når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med darunavir/kobicistat.
Klopidogrel	darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg enkeldose: dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C _{max} ↑ 164 %	
	darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg én gang daglig: dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C _{max} ↑ 99 %	
	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket darunavir med tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P- glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av forsterket darunavir med tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel med forsterket darunavir forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjonshemmende aktivitet.	Samtidig bruk av klopidogrel med forsterket darunavir anbefales ikke. Bruk av andre plateaggregasjonshekkere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med forsterket darunavir.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med forsterket darunavir.
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker. (induksjon av CYP450 enzymer)	Darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene. Bruk av disse legemidlene sammen med darunavir/kobicistat er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Karbamazepin 200 mg to ganger daglig	karbamazepin AUC ↑ 45 % karbamazepin C _{min} ↑ 54 % karbamazepin C _{max} ↑ 43 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15 % darunavir C _{max} ↔	Dosejustering anbefales ikke for darunavir/ritonavir. Dersom det er behov for å kombinere darunavir/ritonavir og karbamazepin bør pasientene monitoreres for mulige karbamazepinrelaterte bivirkninger. Karbamazepinkonsentrasjonene bør monitoreres og dosen bør titreres for å

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
		oppnå adekvat respons. Basert på funnene kan det være nødvendig å redusere karbamazepindosen med 25 % til 50 % ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir. Bruk av karbamazepin sammen med darunavir gitt sammen med kobicistat er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klonazepam	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket darunavir og klonazepam kan øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir med klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroksetin 20 mg én gang daglig Sertralin 50 mg én gang daglig Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C _{min} ↓ 37 % paroksetin C _{max} ↓ 36 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49 % sertralin C _{min} ↓ 49 % sertralin C _{max} ↓ 44 % #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6 % #darunavir C _{max} ↔ I motsetning til disse data for darunavir/ritonavir, kan darunavir/kobicistat øke plasmakonsentrasjoner av disse antidepressiva (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming). Samtidig bruk av forsterket darunavir og disse antidepressiva kan øke konsentrasjoner av antidepressivumet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Hvis antidepressiva gis samtidig med forsterket darunavir, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. I tillegg bør pasienter som står på en stabil dose av disse antidepressiva og som begynner behandling med forsterket darunavir monitoreres for antidepressiv respons. Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Ikke undersøkt. Basert på teoretiske vurderinger forventes darunavir gitt sammen med kobicistat å øke plasmakonsentrasjonen av metformin. (MATE1-hemming)	Tett pasientoppfølging og dosejustering av metformin anbefales hos pasienter som tar darunavir sammen med kobicistat. (gjelder ikke darunavir gitt sammen med ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket darunavir er kontraindisert.
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ikke undersøkt. Ritonavir kan senke vorikonazolplasmakonsentrasjoner. (induksjon av CYP450 enzymer) Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller reduseres ved samtidig bruk av darunavir gitt sammen med kobicistat. (hemming av CYP450-	Vorikonazol bør ikke gis sammen med forsterket darunavir bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	enzymer)	
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/ eller P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises og klinisk overvåking anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
Klotrimazol	Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)	
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin og forsterket darunavir kan øke kolikisineksponeeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med forsterket darunavir er nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin gitt sammen med forsterket darunavir kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80 mg/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C _{min} ↑ 126 % lumefantrin C _{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13 % darunavir C _{max} ↔	Kombinasjonen av forsterket darunavir og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin- eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke induktorer av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450-enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	Kombinasjon av rifapentin og forsterket darunavir er ikke anbefalt. Samtidig bruk av rifampicin og forsterket darunavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg én gang hver andre dag	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin C _{min} ** ↑ ND rifabutin C _{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C _{min} ↑ 68 %	En dosereduksjon av rifabutin på 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg én gang hver andre dag) og økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger er

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	<p>darunavir C_{max} ↑ 39 % ** summen av de aktive delene av rifabutin (modersubstansen + 25-O-desacetylmotabolitten)</p> <p>Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25-O-desacetyl-rifabutin. Videre er AUC til begge de aktive delene av rifabutin (modersubstansen og 25-O-desacetylmotabolitten) økt med 1,6 ganger, mens C_{max} forble sammenlignbar. Data for sammenligning med en dose på 150 mg én gang daglig som referansedose mangler.</p> <p>(Rifabutin er en induktor og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når darunavir/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).</p>	<p>nødvendig hos pasienter som får kombinasjonen med darunavir gitt sammen med ritonavir. Ved eventuelle sikkerhetsproblemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av rifabutin-konsentrasjoner vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter. Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir (i nærvær av rifabutin), rettferdiggjør ikke denne økningen i darunavireksponeringen en dosejustering av darunavir/ritonavir. Ut fra farmakokinetikkmodeller er en dosereduksjon på 75 % også relevant for pasienter som får rifabutin i andre doser enn 300 mg/dag.</p> <p>Samtidig bruk av darunavir gitt sammen med kobicistat og rifabutin er ikke anbefalt.</p>
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</p> <p>Everolimus Irinotekan</p>	<p>Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antineoplastiske midlene. (CYP3A-hemming)</p>	<p>Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av forsterket darunavir, noe som medfører fare for økning av bivirkninger vanligvis forbundet med disse midlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske midlene med forsterket darunavir.</p> <p>Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og forsterket darunavir er ikke anbefalt.</p>
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
<p>Kvetiapin</p>	<p>Ikke undersøkt. Forsterket darunavir, forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)</p>	<p>Samtidig bruk av forsterket darunavir og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt konsentrasjon av kvetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).</p>
<p>Perfenazin Risperidon Tioridazin</p> <p>Lurasidon Pimozid</p>	<p>Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)</p>	<p>En dosereduksjon kan være nødvendig for disse legemidlene ved samtidig bruk av forsterket darunavir.</p> <p>Samtidig bruk av forsterket darunavir og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Sertindol		
β-BLOKKERE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse β-blokkerne. (CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og β-blokkere. En lavere dose av β-blokkeren bør vurderes.
KALSIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir kan forventes å medføre økning i plasmakonsentrasjoner av kalsiumantagonister. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene gis samtidig med forsterket darunavir.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	Flutikason: i en klinisk studie der ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig ble gitt samtidig med 50 µg intranasal flutikasonpropionat (4 ganger daglig) i 7 dager til friske frivillige, økte konsentrasjoner av flutikasonpropionat i plasma signifikant, mens reelle kortisolnivåer ble redusert med ca. 86 % (90 % konfidensintervall 82- 89 %). Større effekter kan forventes ved inhalering av flutikason. Systemiske kortikosteroideffekter, som inkluderer Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som får ritonavir og flutikason administrert ved inhalasjon eller intranasalt. Effektene av høy systemisk eksponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer er ukjente. Andre kortikosteroider: interaksjon ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av forsterket darunavir, med påfølgende redusert serumkonsentrasjon av kortisol.	Samtidig bruk av forsterket darunavir og kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres av CYP3A kan øke risikoen for utvikling av systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og adrenal hemming. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelene for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasientene overvåkes for systemiske kortikosteroideffekter. Alternative kortikosteroider som er mindre avhengige av CYP3A- metabolisme, f.eks. beklometason bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason kan senke plasmakonsentrasjonen av darunavir. (CYP3A-induksjon)	Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk med forsterket darunavir.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene av bosentan. Bosentan forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller dets farmakoforsterker. (CYP3A-induksjon)	Ved samtidig bruk av darunavir og en lav dose ritonavir bør pasientens toleranse overfor bosentan overvåkes. Samtidig bruk av darunavir gitt sammen med kobicistat og bosentan er ikke anbefalt.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALIA		
NS3-4A proteasehemmere		
Elbasvir/grazoprevir	Forsterket darunavir kan øke eksponeringen av grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hemming)	Samtidig bruk av forsterket darunavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/ pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket darunavir øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere forsterket darunavir sammen med glekaprevir/pibrentasvir.
URTER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Johannesurt er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir eller dets farmakoforsterker. (CYP450-induksjon)	Forsterket darunavir må ikke gis samtidig med produkter som inneholder johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med johannesurt.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med forsterket darunavir. (CYP3A-hemming)	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin eller simvastatin kan føre til myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av forsterket darunavir med lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt 4.3).
Atorvastatin 10 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 ganger atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 ganger #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290 % ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319 % ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av atorvastatin samtidig med forsterket darunavir er ønskelig, anbefales det å begynne med en atorvastatindose på 10 mg én gang daglig. En gradvis økning av atorvastatindosen kan tilpasses ut fra den kliniske responsen.
Pravastatin 40 mg enkeltdose	pravastatin AUC ↑ 81 % [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63 % [¶] en opp til 5 ganger økning ble sett hos en begrenset undergruppe av pasienter	Når administrasjon av pravastatin samtidig med forsterket darunavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose pravastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48 % rosuvastatin C _{max} ↑ 144 % basert på publiserte data med darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93 % [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med forsterket darunavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger	Samtidig bruk er kontraindisert (se

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	forventes forsterket darunavir å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	pkt. 4.3).
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Forsterket darunavir kan gis samtidig med H ₂ -reseptor-antagonister uten dosejusteringer.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med forsterket darunavir. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og forsterket darunavir er ikke anbefalt.
BETA-AGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol og forsterket darunavir anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 15 % R(-) metadon C _{max} ↓ 24 % Darunavir/kobicistat forventes derimot å øke metadons plasmakonsentrasjon (se preparatomtale for kobicistat).	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av forsterket darunavir initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med justering av metadondosen ved samtidig administrering over lengre tid. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8 mg/2 mg–16 mg/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C _{max} ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med forsterket darunavir, men omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket darunavir øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og disse analgetika.
ØSTROGENBASERT PREVENSJON		
Drospirenon Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig)	drospirenon AUC ↑ 58 % ^ε drospirenon C _{min} ND ^ε drospirenon C _{max} ↑ 15 % ^ε etinyløstradiol AUC ↓ 30 % ^ε etinyløstradiol C _{min} ND ^ε etinyløstradiol C _{max} ↓ 14 % ^ε	Når darunavir gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen for hyperkalemi.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Etinyløstradiol Noretindron 35 µg/1 mg én gang daglig	^ε med darunavir/kobicistat etinyløstradiol AUC ↓ 44 % ^β etinyløstradiol C _{min} ↓ 62 % ^β etinyløstradiol C _{max} ↓ 32 % ^β noretindron AUC ↓ 14 % ^β noretindron C _{min} ↓ 30 % ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β med darunavir/ritonavir	Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med forsterket darunavir. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket darunavir og naloksegol er kontraindisert.
FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) HEMMERE		
Til behandling av erektil dysfunksjon Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaksjonsstudie [#] ble det observert en sammenlignbar systemisk eksponering for sildenafil for ett enkelt inntak av 100 mg sildenafil alene og etter ett enkelt inntak av 25 mg sildenafil gitt sammen med darunavir og en lav dose ritonavir.	Kombinasjon av avanafil og forsterket darunavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre PDE-5-hemmere til behandling av erektil dysfunksjon med forsterket darunavir. Hvis samtidig bruk av sildenafil, vardenafil eller tadalafil og forsterket darunavir er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer.
Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hemming)	Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med forsterket darunavir. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av forsterket darunavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon og forsterket darunavir anbefales ikke.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol 20 mg én gang daglig	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Forsterket darunavir kan bli gitt samtidig med protonpumpehemmere uten dosejustering.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam	Ikke undersøkt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i stor grad av CYP3A. Samtidig bruk av forsterket darunavir kan føre til en stor økning i konsentrasjonen av disse legemidlene.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempl er, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
(parenteral) Zoldipem Midazolam (oral) Triazolam	Dersom parenteral midazolam brukes samtidig med forsterket darunavir, kan det gi en stor økning i konsentrasjonen av dette benzodiazepinet. Data fra parenteralt administrert midazolam gitt samtidig med andre proteasehemmere tyder på en mulig 3-4 ganger økning i plasmanivåene av midazolam.	Dersom parenteral midazolam gis samtidig med forsterket darunavir bør det skje på en intensivavdeling eller i en lignende setting som sikrer tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling i tilfelle åndedrettsshemming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam. Forsterket darunavir sammen med triazolam eller oral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3)
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULASJON		
Dapoksetin	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket darunavir og dapoksetin er kontraindisert.
UROLOGISKE LEGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøkt.	Brukes med forsiktighet. Monitorer for bivirkninger av fesoterodin og solifenacin. Dosereduksjon av fesoterodin eller solifenacin kan være nødvendig.

[#] Studier har blitt utført med lavere doser av darunavir enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering).

[†] Effekt og sikkerhet darunavir med 100 mg ritonavir gitt sammen med andre HIV PI (f.eks. (fos)amprenavirog tipranavir) er ikke kjent hos hiv pasienter. Ifølge gjeldende behandlingsretningslinjer er samtidig behandling med flere proteasehemmere generelt ikke anbefalt.

[‡] Studie ble utført med tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En generell regel når det skal bestemmes om man skal bruke antiretrovirale midler ved behandling av hiv infeksjon hos gravide kvinner og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av hiv til den nyfødte er at det bør tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide kvinner.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data og godt kontrollerte studier av utfall av graviditet med darunavir hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Darunavir Accord administrert sammen med en lav dose ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet medfører lav darunavireksponering (se pkt. 5.2), som kan være forbundet med økt risiko for behandlingssvikt og økt risiko for HIV overføring til barnet. Behandling med darunavir/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med darunavir/kobicistat skal bytte til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Det er ukjent om darunavir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Rottestudier har vist at darunavir skilles ut i melk og var toksisk hos avkom ved høye nivåer (1000 mg/kg/dag). Kvinner bør instrueres til å ikke under noen omstendighet amme sine barn hvis de får darunavir, på grunn av risiko for bivirkninger hos barn som dier.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

I den kliniske fase III-studien GS-US-216-130 med darunavir/kobicistat (N=313 behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøkspersoner) fikk 66,5 % av forsøkspersonene minst én bivirkning. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 58,4 uker. De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré (28 %), kvalme (23 %) og utslett (16 %). Alvorlige bivirkninger er diabetes mellitus, (legemiddel)overfølsomhet, immunreaktiveringssyndrom, utslett og oppkast.

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Bivirkningstabell

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

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

MedDRA organklassesystem	Bivirkning
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Mindre vanlige	herpes simplex
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	

MedDRA organklassesytem	Bivirkning
Mindre vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, anemi, leukopeni
Sjeldne	økt eosinofiltall
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom, (legemiddel) overfølsomhet
<i>Endokrine sykdommer</i>	
Mindre vanlige	hypotyreose, økning i blodtyreoidea stimulerende hormon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige	diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
Mindre vanlige	urinsyregikt, anoreksi, nedsatt appetitt, redusert vekt, økt vekt, hyperglykemi, insulinresistens, redusert HDL, økt appetitt, polydipsi, økning i blodlaktatdehydrogenase
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige	søvnløshet
Mindre vanlige	depresjon, desorientering, angst, søvnlidelse, unormale drømmer, mareritt, nedsatt libido
Sjeldne	forvirring, endret sinnsstemning, rastløshet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige	hodepine, perifer nevropati, svimmelhet
Mindre vanlige	letargi, parestesi, hypestesi, smaksforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, sommolens
Sjeldne	synkope, kramper, ageusi, forstyrrelser i søvnrytmen
<i>Øyesykdommer</i>	
Mindre vanlige	konjunktival hyperemi, tørre øyne
Sjeldne	synsforstyrrelser
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Mindre vanlige	vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>	
Mindre vanlige	myokardinfarkt, angina pectoris, forlengelse av QT i elektrokardiogram, takykardi
Sjeldne	akutt myokardinfarkt, sinus bradykardi, palpitasjoner
<i>Karsykdommer</i>	
Mindre vanlige	hypertensjon, rødming
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Mindre vanlige	dyspné, hoste, epistakse, halsirritasjon
Sjeldne	rennende nese
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	

MedDRA organklassesytem	Bivirkning
Svært vanlige	diaré
Vanlige	oppkast, kvalme, abdominalsmerter, økning i blodamylase, dyspepsi, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige	pankreatitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, aftøs stomatitt, brekninger, munntørhet, abdominalt ubehag, forstoppelse, økning i lipase, eruktasjon, oral dysestesi
Sjeldne	stomatitt, blodig oppkast, keilitt, tørre lepper, belegg på tungen
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Vanlige	økt alaninaminotransferase
Mindre vanlige	hepatitt, cytolytisk hepatitt, hepatisk steatose, hepatomegali, økt transaminase, økt aspartataminotransferase, økt blodbilirubin, økning i alkalisk fosfatase i blod, økt gammaglutamyltransferase
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige	utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst og kløende utslett), kløe
Mindre vanlige	angioødem, generelt utslett, allergisk dermatitt, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, alopeci, akne, tørr hud, pigmentering av negler
Sjeldne	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitt, seborreisk dermatitt, hudlesjon, xeroderma
Ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvakhet, atralgi, smerte i ekstremiteter, osteoporose, økning i blodkreatinfosfokinase
Sjeldne	muskel- og skjelettstivhet, artritt, leddstivhet
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Mindre vanlige	akutt nyresvikt, nyresvikt, nefrolitiasis, økning i blodkreatinin, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturni, pollakisuri
Sjeldne	nedsatt renal kreatininclearance
Sjeldne	krystallnefropati [§]
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
Mindre vanlige	erekttil dysfunksjon, gynekomasti
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	

MedDRA organklasser	Bivirkning
Vanlige	asteni, utmattelse
Mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmfølelse, irritabilitet, smerter
Sjeldne	frysninger, abnorme følelser, xerose

§ Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til retningslinjene for preparatomtaler (revisjon 2, september 2009), ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av «Regelen om 3».

Bivirkninger observert med darunavir/kobicistat hos voksne pasienter

MedDRAorganklasser m Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Vanlige	(legemiddel) overfølsomhet
Mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige	anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hyperlipidemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige	unormale drømmer
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Svært vanlige	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Sværtvanlige	diaré, kvalme
Vanlige	oppkast, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, økte pankreasenzymmer
Mindre vanlige	akutt pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Vanlige	økte leverenzymmer
Mindre vanlige	hepatitt*, cytolytisk hepatitt*
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Svært vanlige	utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst, kløende utslett, generelt utslett og allergisk dermatitt)
Vanlige	angioødem, kløe, urtikaria
Sjeldne	legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*, Stevens-Johnsons syndrom*
Ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse*, akutt generalisert eksantematøs pustulose*
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige	myalgi
Mindre vanlige	osteonekrose*

MedDRAorganklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Nyre- og urinveissykdommer</i>	
Sjeldne	krystall nefropati* [§]
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
Mindre vanlige	gynekomasti*
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige	utmattelse
Mindre vanlige	asteni
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige	økt blodkreatinin

- * disse bivirkningene er ikke rapportert i kliniske studier med darunavir/kobicistat, men er registrert ved behandling med darunavir/ritonavir og kan forventes også med darunavir/kobicistat.
- § Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til retningslinjene for preparatomtaler (revisjon 2, september 2009), ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av «Regelen om 3».

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett

I kliniske studier var utslett for det meste lett til moderat, forekom oftest de fire første behandlingssukene og avtok ved fortsatt behandling. Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon se advarselen i pkt. 4.4. I en studie med én behandlingsgruppe som undersøkte darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig og andre antiretrovirale legemidler, seponerte 2,2 % av pasientene behandlingen på grunn av utslett.

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

Metabolske parametre

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

Forstyrrelser i muskler og skjelett

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Blødninger hos pasienter med hemofili

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

Sikkerhetsvurderingene av darunavir med kobicistat for pediatrike pasienter ble foretatt hos ungdom i alderen 12 til under 18 år, som veide minst 40 kg, i den kliniske studien GS-US-216-0128 (behandlingserfarne, virologisk suppresserte, N=7). Sikkerhetsanalyser av denne studien hos ungdom identifiserte ingen nye forhold vedrørende sikkerhet sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til darunavir og kobicistat hos voksne forsøkspersoner.

Andre spesielle populasjoner

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Darunavir hemmer den dimeriserende og den katalytiske aktiviteten av hiv-1-protease

(K_D på $4,5 \times 10^{-12}M$). Den hemmer selektivt spaltning av hiv- kodede Gag-Pol-polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksjose viruspartikler.

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

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

Resistens

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

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

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

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

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

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

	ARTEMIS Uke 192	ODIN Uke 48		TITAN Uke 48
	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig N=343	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig N=294	Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig N=296	Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig N=298
Totalt antall av virologisk svikt ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tilbakefall	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Ikke-respondere	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt genotyper som utviklet mutasjoner ^b ved endepunkt, n/N				
Primære (major) PI- mutasjoner	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28

Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endeppunkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PIs ved endeppunkt sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA lister

Lav andel av utvikling av resistent hiv-1 virus ble sett hos ART-naive pasienter som ble behandlet for første gang med darunavir/kobicistat én gang daglig i kombinasjon med andre ART, og hos ART-erfarne pasienter uten darunavir RAMs som får darunavir/kobicistat i kombinasjon med andre ART. Tabellen nedenfor viser utvikling av hiv-1-proteasemutasjoner og resistens overfor proteasehemmere ved virologisk svikt ved endeppunkt i GS-US-216-130-studien.

GS-US-216-130		
Uke 48		
	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg én gang daglig N=295	Behandlingserfarne darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg én gang daglig N=18
Antall personer med virologisk svikt ^a og genotypedata som utviklet mutasjoner ^b ved endeppunkt, n/N		
Primære (major) PI-mutasjoner	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Antall personer med virologisk svikt ^a og fenotypedata som viste resistens overfor PIs ved endeppunkt ^c , 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
sakinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a Virologisk svikt ble definert som: aldri hemming: bekreftet hiv-1 RNA < 1 log₁₀ reduksjon fra baseline og ≥ 50 kopier/ml i uke 8; tilbakefall: hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etterfulgt av bekreftet hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml eller bekreftet > 1 log₁₀ hiv-1 RNA-økning fra laveste verdi; seponering med hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml på siste besøk

^b IAS-USA lister

^c I GS-US-216-130 var baseline fenotype ikke tilgjengelig

Kryssresistens

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

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

Hos pasientene med virologisk svikt i GS-US-216-130-studien ble det ikke observert kryssresistens med andre hiv-proteasehemmere.

Kliniske resultater

Kobicistats effekt som en farmakokinetisk forsterker for darunavir ble undersøkt i en fase I-studie med friske forsøkspersoner som fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg én gang daglig. Darunavirs farmakokinetiske parametre ved steady-state var

sammenlignbare ved forsterkning med kobicistat og ritonavir. For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Voksne pasienter

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig gitt sammen med 150 mg kobicistat én gang daglig hos ART-naive og ART-erfarne pasienter

GS-US-216-130 er en åpen fase III-studie med én behandlingsgruppe som undersøker farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og effekt av darunavir sammen med kobicistat hos 313 hiv-1-infiserte voksne pasienter (295 behandlingsnaive og 18 behandlingserfarne). Disse pasientene fikk darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig og et bakgrunnsregime bestående av 2 aktive NRTIs valgt av utprøver.

Hiv-1-infiserte pasienter som kunne inkluderes i denne studien hadde en genotype ved screening uten darunavir RAMs og med plasma hiv-1 RNA ≥ 1000 kopier/ml. Tabellen under viser effektdata fra 48-ukersanalysen i GS-US-216-130-studien:

Resultater i uke 48	GS-US-216-130		
	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg én gang daglig + OBR N = 295	Behandlingserfarne darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg én gang daglig + OBR N = 18	Alle forsøkspersoner darunavir/kobicistat 800 mg/150 mg én gang daglig + OBR N = 313
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
gjennomsnittlig Hiv-1 RNA log endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
gjennomsnittlig CD4+ celledallsendring fra baseline ^b	+174	+102	+170

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Beregning basert på siste observasjon (Last Observation Carried Forward)

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig hos ART-naive pasienter

Evidens for effekten av darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig er basert på analyser av 192- ukers data fra den randomiserte, kontrollerte, åpne fase III studien ARTEMIS hos antiretroviralt behandlingsnaive hiv-1 infiserte pasienter. Studien sammenlignet darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig med lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg per dag (gitt som to ganger daglig eller én gang daglig). I begge studiearmene brukte man et fast bakgrunnsregime bestående av tenofovir disoproksilfumarat 300 mg én gang daglig og emtricitabin 200 mg én gang daglig.

Tabellen nedenfor viser effektdata fra 48-ukers og 96-ukersanalyse av ARTEMIS-studien:

Resultater	ARTEMIS					
	Uke 48 ^a			Uke 96 ^b		
	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig N=343	Lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg per dag N=346	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall for differansen)	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig N=343	Lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg per dag N=346	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall for differansen)

Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^c						
Alle pasienter	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Med baseline Hiv-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Med baseline Hiv-RNA ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Med baseline CD4+ celletall < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Med baseline CD4+ celletall ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
median CD4+ celletallsendring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Data basert på analyser ved uke 48

^b Data basert på analyser ved uke 96

^c Beregning basert på TLOVR algoritmen

^d Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

^e De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0

Non-inferiority i virologisk respons på darunavir/ritonavir behandling, definert som den prosentandel av pasientene som har plasma hiv-1 RNA nivå < 50 kopier/ml, ble demonstrert (med den forhåndsdefinerte 12 % non-inferiority marginen) for både Intent-To-Treat (ITT) og On Protocol (OP) populasjonen i 48-ukers analysen. Disse resultatene ble bekreftet i analyser av data ved 96 ukers behandling i ARTEMIS-studien. Disse resultatene vedvarte etter 192 ukers behandling i ARTEMIS- studien.

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig til ART-efarne pasienter

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

ODIN			
<i>Resultater</i>	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig + OBR N=296	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall)

Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Med baseline hiv-1 RNA (kopier/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ celletall (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med hiv-1 type			
Type B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Type C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Andre ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
gjennomsnittlig CD4+ celletall endring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

^c Type A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF og CRF06_CPX

^d Gjennomsnittlig forskjell

^e Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

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

Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler x 10⁶/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B.

Pediatrike pasienter

ART-naive pediatrike pasienter fra 12 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg

DIONE er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, toleranse og effekt av darunavir med lavdose ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1 smittede pediatrike pasienter fra 12 til under 18 år og som hadde kroppsvekt på minst 40 kg. Pasientene fikk darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling. Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 log₁₀ fra baseline.

DIONE	
Resultater uke 48	Darunavir/ritonavir N=12
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	83,3 % (10)
CD4+ prosentvis endring fra baseline	14
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ reduksjon fra baseline i virusmengde i plasma	100 %

^a Beregnet i følge TLOVR algoritmen.

^b De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

I den åpne fase II/III-studien GS-US-216-0128 ble effekt, sikkerhet og farmakokinetikk for darunavir 800 mg og kobicistat 150 mg (gitt som separate tabletter) og minst 2 NRTI-er evaluert hos 7 hiv-1-infiserte, behandlingserfarne, virologisk suppresserte ungdommer som veide minst 40 kg. Pasientene sto på et stabilt antiretroviralt regime (i minst 3 måneder), bestående av darunavir gitt sammen med

ritonavir, kombinert med 2 NRTI-er. De byttet fra ritonavir til kobicistat 150 mg én gang daglig og fortsatte med darunavir (N=7) og 2 NRTI-er.

Virologisk resultat hos ART-erfarne, virologisk suppresserte ungdom i uke 48 GS-US-216-0128	
Resultater uke 48	Darunavir/kobicistat + minst 2 NRTI-er (N=7)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml per FDA snapshottilnærming	85,7 % (6)
CD4+ prosentvis median endring fra baseline ^a	-6,1 %
CD4+ celledtall, median endring fra baseline ^a	-342 celler/mm ³

^a Ingen beregning (observerte data).

For ytterligere kliniske studieresultater hos ART-erfarne voksne og pediatriske pasienter, se preparatomtaler for darunavir 600 mg tabletter.

Graviditet og postpartum

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

For informasjon om kobicistats farmakokinetiske egenskaper, se preparatomtale for kobicistat.

Absorpsjon

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

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

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

Distribusjon

Ca. 95 % av darunavir er bundet til plasmaprotein. Darunavir binder seg hovedsakelig til plasma surt α 1-glykoprotein.

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Spesielle grupper

Pediatrisk populasjon

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetikken til darunavir 800 mg gitt sammen med kobicistat 150 mg hos pediatriske pasienter har blitt undersøkt hos 7 ungdom i alderen 12 til under 18 år, som veide minst 40 kg, i studie GS-US-216-0128. Geometrisk gjennomsnitt for eksponering hos ungdom (AUC_{tau}) var lik for darunavir og økt

med 19 % for kobicistat, sammenlignet med eksponering oppnådd hos voksne som fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0130. Forskjellen observert for kobicistat ble ikke ansett som klinisk relevant.

	Voksne i studie GS-US-216-0130, uke 24 (referanse)^a Gjennomsnitt (% CV) GLSM	Ungdom i studie GS-US-216-0128, dag 10 (test)^b Gjennomsnitt (% CV) GLSM	GLSM-ratio (90 % KI) (test/referanse)
N	60 ^c	7	
DRV farmakokinetisk parameter			
AUC _{tau} (t.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79–1,26)
C _{max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83–1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34–1,48)
COBI farmakokinetisk parameter			
AUC _{tau} (t.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95–1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00–1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51–3,22)

^a Uke 24 intensive farmakokinetikkdata fra forsøkspersoner som fikk DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dag 10 intensive farmakokinetikkdata fra forsøkspersoner som fikk DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 for AUC_{tau} og C_{tau}.

^d Konsentrasjon før dosering (0 timer) ble brukt som surrogat for konsentrasjon etter 24 timer for å kunne anslå AUC_{tau} og C_{tau} i studie GS-US-216-0128.

^e N=57 og N=5 for GLSM for C_{tau} i henholdsvis studie GS-US-216-0130 og studie GS-US-216-0128.

Eldre personer

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

Kjønn

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

Nedsatt nyrefunksjon

Massebalanstudier med ¹⁴C-darunavir med ritonavir viste at ca. 7,7 % av den administrerte darunavirdosen skiller ut uendret i urin.

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

Nedsatt leverfunksjon

Darunavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie med gjentatt dosering

av darunavir og ritonavir (600 mg/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, n=8) og moderat (Child-Pugh Class B, n=8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige.

Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh Class A) og 100 % (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. Darunavir bør derfor brukes med forsiktighet. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på darunavirs farmakokinetikk er ikke undersøkt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Graviditet og postpartum

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

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=12)^a	Graviditetens tredje trimester (n=12)	Postpartum (6-12 uker) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
AUC _{12h} , ng.time/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C_{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

^a n=11 for AUC_{12h}

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=17)	Graviditetens tredje trimester (n=15)	Postpartum (6-12 uker) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC _{24h} , ng.time/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C_{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

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

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

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig under graviditet medfører lav darunavireksponering. Hos kvinner som fikk darunavir/kobicistat under graviditetens andre trimester, var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 49 %, 56 % og 92 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 37 %, 50 % og

89 % lavere sammenlignet med postpartum. Ubundet fraksjon var også betydelig redusert, inkludert ca. 90 % reduksjon av C_{min} -nivået. Hovedårsaken til disse lave eksponeringene er en kraftig reduksjon i kobicistateksponeringen som følge av graviditetsrelatert enzyminduksjon (se nedenfor).

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=7)	Graviditetens tredje trimester (n=6)	Postpartum (6-12 uker) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
AUC _{24h} , ng.time/ml	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

Kobicistateksponeringen var lavere under graviditet, noe som kan medføre suboptimal forsterking av darunavir. Under graviditetens andre trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 50 %, 63 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 27 %, 49 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

I en rottestudie sank antall corpora lutea og implantasjoner i nærvær av maternell toksisitet. Ellers var det ingen effekt på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling på inntil 1000 mg/kg/dag og ved lavere eksponeringsnivåer enn det som oppnås hos mennesker ved klinisk anbefalt dose (0,5 ganger AUC). Opp til samme dosenivå var det ingen teratogene funn ved behandling med darunavir alene hos rotter og kaniner, eller ved behandling med darunavir kombinert med ritonavir hos mus. Eksponeringsnivåer var lavere enn nivåene funnet ved anbefalt klinisk dose hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte darunavir med og uten ritonavir til forbigående reduksjon i vektøkning til avkommet før de ble avvent, og det var en liten forsinkelse i åpning av øyne og ører. Darunavir i kombinasjon med ritonavir førte til en reduksjon i antall avkom som demonstrerte forskrekkelsesrespons ("startle response") på dag 15 etter start av diegiving, og en reduksjon i overlevelse hos avkommet i løpet av dieperioden. Disse effektene kan være sekundære til avkommets eksponering for virkestoffet via melk og/eller maternell toksisitet. Ingen post-avvenningsfunksjoner ble påvirket av darunavir alene eller i kombinasjon med ritonavir. Hos unge rotter som fikk darunavir til de var 23 til 26 dager gamle, ble økt dødelighet med krampeanfallet observert hos noen dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydelig høyere enn hos voksne rotter ved sammenlignbare doser i mg/kg mellom 5 og 11 dagers alder. Etter 23 dagers alder var eksponeringen sammenlignbar med den hos voksne rotter. Umodne legemiddelmetaboliserende enzymer var sannsynligvis delvis årsaken til den økte eksponeringen hos unge dyr.

Behandlingsrelatert dødelighet ble ikke observert hos unge rotter ved darunavirdoser på 1000 mg/kg (enkeltdose) ved 26 dagers alder, eller ved 500 mg/kg (gjentatt dosering) fra 23 til 50 dagers alder. Eksponeringen og toksisitetsprofilen var sammenlignbar med det som ble observert hos voksne rotter.

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

Darunavir ble evaluert for karsinogent potensiale ved administrering via oral sonde til mus og rotter i inntil 104 uker. Daglige doser på 150, 450 og 1000 mg/kg ble administrert til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg ble administrert til rotter. Doserelatert økning i insidensen av hepatocellulært adenom og karsinom ble observert hos både hanner og hunner i begge arter. Hos hannrotter ble thyreoidea follikkelcelleadenom påvist. Administrering av darunavir forårsaket ingen statistisk signifikant økning i insidensen av noen andre benigne eller maligne neoplasmer hos verken mus eller rotter. Hepatocellulære- og thyreoideatumorer observert hos gnagere antas å være av begrenset relevans for mennesker. Gjentatt administrering av darunavir til rotter forårsaket induksjon av mikrosomale leverenzymer og økt eliminasjon av thyreoideahormoner. Dette predisponerer rotter, men ikke mennesker, for thyreoideaneoplasmer. Systemisk eksponering overfor darunavir (basert på AUC) ved de høyeste testede dosene var mellom 0,4 og 0,7 ganger (mus) og 0,7 og 1 gang (rotter) relativt til hva som ble observert ved anbefalte terapeutiske doser hos mennesker.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Intern fase

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K30
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri

Ekstern fase

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Darunavir Accord 800 mg filmdrasjerte tabletter

Drasjering (rød) består av:
Polyvinylalkohol
Makrogol
Rødt jernoksid (E172)
Talkum
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En pappeske med en hvit, ugjennomsiktig HDPE-boks med barnesikkert skrulokk av polypropylen (PP) og induksjonsforsegling og instruksjonhefte.

Pakningsstørrelser:

Darunavir Accord 800 mg filmdrasjerte tabletter

Én eller tre bokser med 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12366

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.04.2019

Dato for siste fornyelse: 13.08.2022

10. OPPDATERINGSDATO

04.03.2024