VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Krka 400 mg filmdrasjerte tabletter
Darunavir Krka 800 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Darunavir Krka 400 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg darunavir

Darunavir Krka 800 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg darunavir

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Darunavir Krka 400 mg filmdrasjerte tabletter

Gulbrune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med S1 på den ene siden.
Tablettstørrelse: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg filmdrasjerte tabletter

Rødbrune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med S3 på den ene siden.
Tablettstørrelse: 20 x 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Darunavir Krka 400 mg og 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 10^6/l. Når det vurderes å sette i gang behandling med darunavir hos slike ART-erfarne pasienter, bør genotypetesting være rettledende for bruk av darunavir (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 er påbegynt, skal pasienten informeres om å ikke endre doseringen, doseringsform eller avbryte behandlingen uten å ha diskutert med helsepersonell.

Interaksjonsprofilen til darunavir avhenger av om ritonavir brukes som farmakokinetisk forsterker.

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

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

Dette legemidlet er kun tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter og derfor ikke egnet for pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, for eksempel små barn. Ved bruk hos disse pasientene, bør det undersøkes om bedre egnede formuleringer som inneholder darunavir er tilgjengelig.

ART-naive voksne pasienter
Anbefalt darunavir-dose er 800 mg én gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid. Darunavir Krka 400 mg og 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 x 10^6/l (se pkt. 4.1) kan det benyttes 800 mg én gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid. Darunavir Krka 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.
- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1-genotypetesting ikke er tilgjengelig, er anbefalt darunavir-dose 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg, to ganger daglig, i forbindelse med måltid. Se preparatomtale for Darunavir Krka 600 mg tabletter

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

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og som veier minst 40 kg)
Anbefalt darunavir-dose er 800 mg en gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig i forbindelse med et måltid.

ART-erfarne pediatriske pasienter (3-17 år og som veier minst 40 kg)

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 x 10^6/l (se pkt. 4.1), kan darunavir 800 mg én gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg én gang daglig i forbindelse med måltid, benyttes. Darunavir Krka 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 800 mg. Dosen av farmakokinetisk forsterker som skal brukes sammen med darunavir hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.
- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1 genotyping ikke er tilgjengelig, se preparatomtale for Darunavir Krka 600 mg tabletter.

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

Råd ved glemte doser
Hvis en manglende dose med darunavir eller ritonavir én gang daglig oppdages innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med darunavir og 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 rettledningen er basert på darunavirs halveringstid i nærvær av 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 med ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis en pasient kaster opp senere enn 4 timer etter inntak av legemidlet, trenger ikke pasienten ta en ny dose darunavir med ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Spesielle populasjoner

Eldre
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).

Pediatriske pasienter
Darunavir Krka bør ikke brukes til barn:
- under 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).

For doseringsanbefalinger hos barn se preparatomtale for Darunavir Krka 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 ritonavir/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med darunavir/kobicistat skal bytte till 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 sammen med lavdose ritonavir innen 30 minutter etter et avsluttet måltid. Type mat påvirker ikke darunavireksponering (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

Samtidig 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 enten ritonavir eller kobicistat:

- Kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).
- De sterke CYP3A-inducerne 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-inducere er kontraindisert, da disse kan redusere eksponeringen av kobicistat og darunavir og medføre tap av terapeutisk effekt. Sterke CYP3A-inducere inkluderer f.eks. karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat hemmer eliminasjon av virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance, 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, ivabradine, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin, når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se pk. 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 (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 400 mg eller 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 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 α1-glykoprotein (se pkt. 4.5).

<u>ART-erfarne pasienter – dosering én gang daglig</u>

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 ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler x 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).

Pediatrisk populasjon

Darunavir er ikke anbefalt til bruk hos pediatriske pasienter under 3 år og med kroppsvekt mindre enn 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 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 I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n = 3 063) 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 skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan bl.a. omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

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

Darunavir inneholder en sulfonamiddel. Darunavir 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 = 3 063) 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 (aspartataminotransferase/alaninaminotransferase (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 tretthet, 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 underliggende leversykdom og darunavir 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 for darunavir/ritonavir kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi darunavir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem. Det kreves derfor ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). 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 sammen med kobicistat gis til pasienter hvor estimert kreatininclearance brukes til å justere dosen av legemidler som gis samtidig (se pkt. 4.2 og preparatomtalen til kobicistat).

Det foreligger foreløpig ikke tilstrekkelige data for 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 årsakssammenheng 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 overvåking 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 antiretroviral kombinasjonsbehandling (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.

Immun rekonstitusjonsassosiert inflammatorisk syndrom

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 lav dose ritonavir.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immunreaktivering. 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-inducere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), og samtidig bruk av moderate CYP3A-inducere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Bruk av darunavir/ritonavir eller darunavir/kobicistat samtidig med 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 kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Se preparatomtalen for Darunavir Krka 600 mg tabletter (se pkt. 4.5).

Livstruende og fatale legemiddelinteraksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke hemmere av CYP3A og P-glykoprotein (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), og 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 induserer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke clearance 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-inducere som er kontraindisert omfatter rifampicin, johannesurt og lopinavir.

Bruk av darunavir og ritonavir samtidig med andre legemidler som hemmer CYP3A, kan senke clearance 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, azol antimykotika av, slik som klotrimazol).

Legemidler som påvirker darunavireksponering (kobicistat som farmakoforsterker)

Darunavir og kobicistat metaboliseres av CYP3A, og samtidig bruk av CYP3A-inducere 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-inducere (f.eks. johannesurt, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av darunavir/kobicistat og svake til moderate CYP3A-inducere (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 clearance, 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, noe 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 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 reting basert på om 90 % av konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittet er innenfor (↔), under (↓) eller over (↑) 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 konsulteres for informasjon relatert til metabolisme, interaksjonsveier, potensielle risiki, og spesifikke forholdsregler for samtidig administrasjon.

Tabell 1. Interaksjoner og doseringsanbefalinger med andre legemidler

Legemiddel, etter terapeutisk område	**Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)**	**Anbefalinger vedrørende samtidig bruk**
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Integraseoverføringshemmere		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C_{24h} ↓ 38 %	Forsterket darunavir og dolutegravir kan brukes uten dosejustering.

	dolutegravir C_{max} ↓ 11 % darunavir ↔* * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata.	
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.
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC ↓ 9 % didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	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.
Tenofovirdisoproksil 245 mg én gang daglig	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C_{min} ↑ 37 % tenofovir C_{max} ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C_{min} ↑ 24 % #darunavir C_{max} ↑ 16 % (↑ tenofovir fra effekt på MDR-1 transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når forsterket darunavir gis i kombinasjon med tenofovirdisoproksil, 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 tenofovirdisoproksil.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med forsterket darunavir.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTIpreparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med forsterket darunavir.	Forsterket darunavir kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering. Darunavir gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av emtricitabin eller lamivudin
Ikke-nukleo(s/t)id revers transkriptasehemmere (NNRTI)		
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 800/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, bør doseringen darunavir/ritonavir

		600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4). Bruk samtidig med darunavir gitt sammen med k
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. Bruk samtidig med darunavir gitt sammen med 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. Bruk samtidig med darunavir gitt sammen med 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} ↓ 11 % darunavir C_{max} ↔	Forsterket darunavir og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.
Hiv-Proteasehemmere –(PI)–uten samtidig administrering av en lav dose ritonavir†		
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 300/100 mg. én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig	Darunavir med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer. 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).
Indinavir 800 mg to ganger daglig	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C_{min} ↑ 125 % indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C_{min} ↑ 44 % #darunavir C_{max} ↑ 11 % Indinavir: sammenligning av indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to ganger daglig	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. 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).

	Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig	
Sakinavir 1 000 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C_{min} ↓ 42 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % #sakinavir AUC ↓ 6 % #sakinavir C_{min} ↓ 18 % #sakinavir C_{max} ↓ 6 % Sakinavir: sammenligning av sakinavir/ritonavir 1 000/100 mg to ganger daglig vs. sakinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg to ganger daglig. Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med sakinavir 1 000 mg to ganger daglig.	Det anbefales ikke å kombinere darunavir og en lav dose ritonavir med sakinavir. 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).
Hiv-Proteasehemmere (PIs) – gitt sammen med en lav dose ritonavir†		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C_{min} ↑ 23 % lopinavir C_{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 %‡ darunavir C_{min} ↓ 51 %‡ darunavir C_{max} ↓ 21 %‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13 % lopinavir C_{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C_{min} ↓ 55 % darunavir C_{max} ↓ 21 % ‡ basert på verdier som ikke er dose-normaliserte	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).
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg to ganger daglit	maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129 % darunavir/ritonavir konsentrasjonene var i overensstemmelse med tidligere data	Dosen av maraviroc bør være 150 mg 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	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke	Forsiktighet er påkrevd og monitorering av terapeutisk

Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	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 konsentrasjoner av antikoagulanten. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Samtidig ruk av forsterket darunavir og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C_{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C_{max} ↑ 22 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C_{max} ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig:</u>	Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering 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. Darunavir/kobicistat: Klinisk monitorering og dosereduksjon er nødvendig når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban,

	dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C_{max} ↑ 99 %	gis samtidig med darunavir/kobicistat.
Tikagrelor	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket darunavir og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av forsterket darunavir og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket darunavir forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjonshemmende aktivitet.	Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket darunavir er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshemmere 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.
ANTIEPILEPTIKA		
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 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	paroksetin AUC ↓ 39 % paroksetin C_{min} ↓ 37 % paroksetin C_{max} ↓ 36 % [#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔	Hvis antidepressiva gis samtidig med forsterket darunavir, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons.

Sertralin 50 mg én gang daglig Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	[#]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).	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-enzymer)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med forsterket darunavir bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/ eller P-gp-hemming) 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)	Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av	En reduksjon i kolkisindosen eller et

	kolkisin og forsterket darunavir kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	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 darunavirkontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C_{min} ↔ dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C_{min} ↑ 126 % lumefantrin C_{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13 % darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av forsterket darunavir og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrineksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke inducere av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450-enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	Kombinasjon av rifapentin og forsterket darunavir er ikke anbefalt. Samtidig bruk av rifampicin og forsterket darunavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg én gang annenhver dag	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin C_{min} ** ↑ ND rifabutin C_{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C_{min} ↑ 68 % darunavir C_{max} ↑ 39 % ** summen av de aktive delene av rifabutin (modersubstansen + 25-*O*-desacetylmetabolitten) Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med darunavir/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25-*O*-desacetylrifabutin. Videre er AUC til begge de aktive delene av rifabutin (modersubstansen og 25-*O*-desacetylmetabolitten) økt med 1,6 ganger, mens C_{max} forble	En dosereduksjon av rifabutin på 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg én gang hver andre dag) og økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som får kombinasjonen med darunavir gitt sammen med ritonavir. Ved eventuelle sikkerhetsproblemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av rifabutinkonsentrasjoner vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter. Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir, rettferdiggjør ikke denne økningen i darunavireksponeringen en dosejustering av darunavir/ritonavir. Ut fra farmakokinetikkmodeller er en dosereduksjon på 75 % også

	sammenlignbar. Data for sammenligning med en dose på 150 mg én gang daglig som referansedose mangler. (Rifabutin er en inducer og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når darunavir/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).	relevant for pasienter som får rifabutin i andre doser enn 300 mg/dag. Samtidig bruk av darunavir gitt sammen med kobicistat og rifabutin er ikke anbefalt.
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antineoplastiske midlene. (CYP3A-hemming)	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. Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og forsterket darunavir er ikke anbefalt.
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)	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).
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)	En dosereduksjon kan være nødvendig for disse legemidlene ved samtidig bruk av forsterket darunavir. Samtidig bruk av forsterket darunavir og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).
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 Nicardipin 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,	Flutikason: i en klinisk studie der ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig ble gitt samtidig med 50 µg intranasal flutikasonpropionat	Samtidig bruk av forsterket darunavir og kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres av CYP3A kan øke

triamcinolon)	(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 effekter av kortikosteroider, 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.	risikoen for utvikling av systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelen for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasientene overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Alternative kortikosteroider som er mindre avhengige av CYP3Ametabolisme, 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.
HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTEVIRKENDE 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 *(Hypericum perforatum)*	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 (*Hypericum perforatum*) (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 % ¶ opptil 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 forventes forsterket darunavir å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H_2-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.
BETAAGONISTER 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 ANALGETIKA / 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 8/2 mg–16/4 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 %[€] drospirenon C_{min} ND[€] drospirenon C_{max} ↑ 15 %[€] etinyløstradiol AUC ↓ 30 %[€] etinyløstradiol C_{min} ND[€] etinyløstradiol C_{max} ↓ 14 %[€] [€] med darunavir/kobicistat	Når darunavir gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen for hyperkalemi. 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.
Etinyløstradiol Noretindron 35 mikrog/1 mg én gang daglig	etinyløstradiol AUC ↓ 44 %[β] etinyløstradiol C_{min} ↓ 62 %[β] ethinyløstradiol C_{max} ↓ 32 %[β] noretindron AUC ↓ 14 %[β] noretindron C_{min} ↓ 30 %[β] noretindron C_{max} ↔[β] [β] med darunavir/ritonavir	
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 taldalafil 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 (parenteralt) Zoldipem	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. 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.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes. 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 åndedrettshemming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam.
Midazolam (oral) Triazolam		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)amprenavir og tipranavir) er ikke kjent hos hiv pasienter. Ifølge gjeldende behandlingsretningslinjer, er samtidig behandling med flere protesasehemmere generelt ikke anbefalt.
‡ Studie ble utført med tenofovirdisoproksilfumarat 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 og 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 till 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 (1 000 mg/kg/dag).

Kvinner bør instrueres til å ikke amme hvis de får Darunavir Krka, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn 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 = 2 613 behandlingserfarne forsøkspersoner som startet behandling med darunavir/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig) fikk 51,3 % av forsøkspersonene minst én bivirkning. Total gjennomsnittlig behandlingstid var 95,3 uker. De hyppigste bivirkningene rapportert i kliniske studier og som spontane rapporter er diaré, kvalme, utslett, hodepine og oppkast. De hyppigste alvorlige bivirkningene er akutt nyresvikt, hjerteinfarkt, immunreaktiveringssyndrom, trombocytopeni, osteonekrose, diaré, hepatitt og pyreksi.

96-ukers analysen var sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig hos behandlingsnaive forsøkspersoner lik den som ses med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos behandlingserfarne forsøkspersoner, unntatt kvalme som ble observert hyppigere hos behandlingsnaive forsøkspersoner. Dette var hovedsakelig lett kvalme. Det ble ikke påvist nye sikkerhetsfunn i 192-ukers analysen av behandlingsnaive forsøkspersoner hvor gjennomsnittlig behandlingstid med darunavir/ritonavir 800/100 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 til 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 (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2. Bivirkninger observert med darunavir/ritonavir i kliniske studier og etter markedsføring

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
mindre vanlige	herpes simplex
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
mindre vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, anemi, leukopeni¤
Sjeldne	økt eosinofiltall
Forstyrrelser i immunsystemet	
mindre vanlige	immun rekonstitusjonsassosiert inflammatorisk syndrom, (legemiddel) overfølsomhet
Endokrine sykdommer	
mindre vanlige	hypotyreose, økt tyreoideastimulerende hormon i blodet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
vanlige	diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
mindre vanlige	gikt, anoreksi#, nedsatt appetitt, redusert vekt, økt vekt, hyperglykemi, insulinresistens, redusert HDL, økt appetitt, polydipsi, økt laktatdehydrogenase i blodet
Psykiatriske lidelser	
vanlige	søvnløshet
mindre vanlige	depresjon, desorientering, angst, søvnlidelse, unormale drømmer, mareritt, nedsatt libido
sjeldne	forvirring, endret sinnsstemning, rastløshet

Nevrologiske sykdommer	
vanlige	hodepine, perifer nevropati, svimmelhet
mindre vanlige	letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, somnolens
sjeldne	synkope, kramper, ageusi, forstyrrelser i søvnrytmen
Øyesykdommer	
mindre vanlige	konjunktival hyperemi, tørt øye
sjeldne	synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	
mindre vanlige	vertigo
Hjertesykdommer	
mindre vanlige	myokardinfarkt, angina pectoris, forlenget QT-intervall på EKG, takykardi
sjeldne	akutt myokardinfarkt, sinusbradykardi, palpitasjoner
Karsykdommer	
mindre vanlige	hypertensjon, rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
mindre vanlige	dyspné, hoste, epistakse, halsirritasjon
sjeldne	rennende nese¤
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	diaré
vanlige	oppkast, kvalme, magesmerter, økt amylase i blodet, dyspepsi, abdominal distensjon, flatulens
mindre vanlige	pankreatitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, aftøs stomatitt, brekninger, munntørrhet, abdominalt ubehag, forstoppelse, økt lipase, eruktasjon, oral dysestesi
sjeldne	stomatitt, blodig oppkast, keilitt, tørr leppe, belegg på tungen
Sykdommer i lever og galleveier	
vanlige	økt alaninaminotransferase (ALAT)
mindre vanlige	hepatitt, cytolytisk hepatitt, hepatisk steatose, hepatomegali, økt transaminase, økt aspartataminotransferase (ASAT), økt bilirubin i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet (ALP), økt gammaglutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	
vanlige	utslett (inkludert makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst og kløende utslett), kløe
mindre vanlige	angioødem, generalisert utslett, allergisk dermatitt, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, alopesi, 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
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvakhet, artralgi, smerte i ekstremiteter, osteoporose, økt kreatinfosfokinase i blodet
sjeldne	muskel- og skjelettstivhet, artritt, leddstivhet

Sykdommer i nyre og urinveier	
mindre vanlige	akutt nyresvikt, nyresvikt, nefrolithiasis, økt kreatinin i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri
sjeldne	nedsatt renal kreatininclearance
sjeldne	krystallnefropati[§]
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
mindre vanlige	erektil dysfunksjon, gynekomasti*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	asteni, tretthet (fatigue)
mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmefølelse, irritabilitet, smerter
Sjeldne	frysninger, unormale følelser, xerose

[§] Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009), ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av "Regelen om 3".

Tabell 3. Bivirkninger observert med darunavir/kobicistat hos voksne pasienter

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	
vanlige	(legemiddel) overfølsomhet
mindre vanlige	immun rekonstitusjonsassosiert inflammatorisk syndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
vanlige	anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hyperlipidemi
Psykiatriske lidelser	
vanlige	unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	diaré, kvalme
vanlige	oppkast, magesmerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, økte pankreasenzymer
mindre vanlige	akutt pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
vanlige	økte leverenzymer
mindre vanlige	hepatitt*, cytolytisk hepatitt*
Hud- og underhudssykdommer	
svært vanlige	utslett (inkludert makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst, kløende utslett, generalisert 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*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
vanlige	myalgi
mindre vanlige	osteonekrose*
Sykdommer i nyre og urinveier	
sjeldne	krystallnefropati*[§]
Lidelser i kjønnsorganene og brystsykdommer	
mindre vanlige	gynekomasti*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	tretthet (fatigue)
mindre vanlige	asteni

Undersøkelser	
vanlige	økt kreatinin i blodet

* disse bivirkningene er ikke rapportert i kliniske studier med darunavir/kobicistat, men er registrert med darunavir/ritonavir og kan forventes også for darunavir/kobicistat.

§ Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 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 behandlingsukene 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. Uslett som utprøver vurderte som legemiddelrelatert forekom like ofte. Forekomst av utslett (uavhengig av årsak) justert for eksponering var hhv. 10,9, 4,2 og 3,8 per 100 pasientår, og for legemiddelrelatert utslett hhv. 2,4, 1,1 og 2,3 per 100 pasientår. Utslett sett i kliniske studier var lette til moderate og medførte ikke seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

40 kg som fikk darunavir tabletter med lavdose ritonavir én gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

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

Andre spesielle populasjoner
Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon
Av 1 968 behandlingserfarne pasienter som fikk darunavir og ritonavir 600/100 mg to ganger daglig, hadde 236 pasienter også hepatitt B eller C. Pasienter med samtidig kronisk viral hepatitt hadde større sannsynlighet for å ha levertransaminaseforhøyninger ved baseline og få behandlingsutløste levertransaminaseforhøyninger enn de uten (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset medisinsk erfaring med akutt overdosering av darunavir gitt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir hos mennesker. Enkeltdoser opptil 3 200 mg darunavir som mikstur alene og opptil 1 600 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 x 10^{-12}M). Den hemmer selektivt spaltning av hiv- kodede Gag-Pol-polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksiøse 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 µM.

Resistens

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

Kliniske studiedata fra ART-erfarne pasienter (*TITAN*-studien og den sammenslåtte analysen av studiene *POWER* 1, 2 og 3 og *DUET* 1 og 2) viste at virologisk respons på 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 ≤ 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 600/100 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 PI ved virologisk svikt ved endepunkt i studiene *ARTEMIS, ODIN* og *TITAN.*

Tabell 4. Utvikling av hiv-1-proteasemutasjoner og tap av følsomhet overfor PI ved virologisk svikt ved endepunkt i studiene ARTEMIS, ODIN og TITAN.

	ARTEMIS Uke 192	ODIN Uke 48		TITAN Uke 48
	Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 343	Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N = 296	Darunavir/ritonavir 600/100 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 RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PI ved endepunkt sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22

	tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

Kryssresistens

Darunavir FC var mindre enn 10 for 90 % av 3 309 kliniske isolater som er resistente mot amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir 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

Effekten av en annen farmakokinetisk forsterker enn darunavir ble undersøkt i en fase I-studie med friske forsøkspersoner som fikk darunavir 800 mg sammen ritonavir 100 mg eller annen farmakokinetisk forsterker én gang daglig. Darunavirs farmakokinetiske parametre ved steady-state var sammenlignbare ved forsterkning med ritonavir.

Voksne pasienter

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 800/100 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 800/100 mg én gang daglig med lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (gitt som to ganger daglig eller én gang daglig). I begge studiearmene brukte man et fast bakgrunnsregime bestående av tenofovir disoproxilfumarat 300 mg én gang daglig og emtricitabin 200 mg én gang daglig.

Tabellen under viser effektdata fra 48-ukers og 96-ukers analyse fra *ARTEMIS* studien:

Tabell 5. Effektdata fra 48-ukers og 96-ukers analyse fra ARTEMIS studien

ARTEMIS						
	Uke 48[a]			Uke 96[b]		
Resultat	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per dag N = 346	Behandlings-forskjell (95 % konfidens-intervall av differansen)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per dag N = 346	Behandlings-forskjell (95 % konfidens-intervall av 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	86,6 %	84,3 %	2,3 %	79,2 %	75,3 %	4,0 %

CD4+-celletall ≥ 200	(175/202)	(167/198)	(-4,6; 9,2)[d]	(160/202)	(149/198)	(-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 based 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 800/100 mg én gang daglig med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos ART-erfarne hiv-1 infiserte pasienter med genotype resistenstesting som ikke viste noen darunavir RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ved screening og hiv-1 RNA > 1 000 kopier/ml ved screening. Effektanalyser er basert på 48 ukers behandling (se tabellen nedenfor). Begge armer brukte optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) med ≥ 2 NRTIs.

Tabell 6. Effektdata fra ODIN-studien

ODIN			
Resultater	Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N = 294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N = 296	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall av differansen)
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 ≥ 100 000	 77,6 % (198/255) 35,9 % (14/39)	 73,2 % (194/265) 51,6 % (16/31)	 4,4 % (-3,0; 11,9) -15,7 % (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+-celletall (x 10^6/l) ≥ 100 < 100	 75,1 % (184/245) 57,1 % (28/49)	 72,5 % (187/258) 60,5 % (23/38)	 2,6 % (-5,1; 10,3) -3,4 % (-24,5; 17,8)
Med hiv-1-type Type B Type AE Type C Andre[c]	 70,4 % (126/179) 90,5 % (38/42) 72,7 % (32/44) 55,2 % (16/29)	 64,3 % (128/199) 91,2 % (31/34) 78,8 % (26/33) 83,3 % (25/30)	 6,1 % (-3,4; 15,6) -0,7 % (-14,0; 12,6) -6,1 % (-2,6; 13,7) -28,2 % (-51,0; -5,3)
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 noninferiority-marginen på 12 %), definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå < 50 kopier/ml, ved behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig for både ITT og OP populasjoner.

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

Pediatriske pasienter

ART-naive pediatriske 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, tolerabilitet og effekt av darunavir med lav dose ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1 smittede pediatriske pasienter fra 12 til under 18 år og som hadde kroppsvekt på minst 40 kg. Pasientene fikk darunavir/ritonavir 800/100 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 $\log_{10}$ fra baseline.

Tabell 7. Effektdata fra DIONE-studien

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 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.

For ytterligere kliniske studiresultater hos ART-erfarne voksne og pediatriske pasienter, se preparatomtalen for Darunavir Krka 600 mg tabletter.

Graviditet og postpartum

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darunavirs farmakokinetiske egenskaper når gitt samtidig med 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 α1-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 farmakokinetiske egenskaper til kobicistat, se preparatomtalen til 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 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 ± 59,0 l (gjennomsnitt ± SD) og økt til 131 ± 49,9 l (gjennomsnitt ± 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 clearance av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Spesielle populasjoner

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 600/100 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 600/100 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 som veide minst 40 kg, viste at darunavir/ritonavir 800/100 mg én daglig ga en eksponering for darunavir tilsvarende den som oppnås hos voksne ved darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang 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-RAM)* og med plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletall ≥ 100 celler x 10^{6}/l (se pkt. 4.2).
* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 10 behandlingserfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år med kroppsvekt på minst 14 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig (se pkt 4.2). I tillegg har farmakokinetikkmodeller og simulering av darunavireksponering hos pediatriske pasienter fra 3 til < 18 år bekreftet darunavireksponeringen som ble observert i de kliniske studiene og tillatt identifisering av vektbaserte doseringsregimer med 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+ celletall ≥ 100 celler x 106 /l (se pkt. 4.2).
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V.

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
Massebalansestudier med ^{14}C-darunavir med ritonavir viste at ca. 7,7 % av den administrerte darunavirdosen skilles ut uendret i urin.
Til tross for at darunavir ikke er undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at darunavirs farmakokinetikk ikke påvirkes nevneverdig hos hiv-smittede pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 60 ml/min, n = 20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Darunavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie med gjentatt dosering av darunavir og ritonavir (600/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, n = 8) og moderat (Child-Pugh Class B, n = 8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh Class A) og 100 % (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. 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 600/100 mg to ganger daglig og darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, var generelt lavere under graviditet sammenlignet med postpartum. De farmakokinetiske parametrene for ubundet (dvs. aktivt) darunavir ble imidlertid mindre redusert under graviditet sammenlignet med postpartum. Dette skyldes en økning av ubundet fraksjon av darunavir under graviditet sammenlignet med postpartum.

Tabell 8. Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum

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 ± 9597	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}

Tabell 9. Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum

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

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

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).

Tabell 10. 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 ± 9879	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 darvunir. Hos gnagere var de identifiserte målorganene det hematopoetiske system, koagulasjonssystemet, lever og tyreoidea. En variabel, men begrenset reduksjon i parametre relatert til de røde blodlegemene ble observert sammen med økninger i aktivert partiell tromboplastintid.

Endringer ble observert i lever (hepatocytthypertrofi, vakuolisering, økning av leverenzymer) og tyreoidea (follikkelhypertrofi). Hos rotter førte kombinasjonen av darunavir og ritonavir til en liten økning i effekten på RBC-parametre, lever og tyreoidea og økt insidens av ”øy”-fibrose i pankreas (bare hos hannrotter) sammenlignet med behandling med darvunir 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 darunovir kombinert med ritonavir hos mus. Ekponeringsnivåer var lavere enn nivåene funnet ved anbefalt klinisk dose hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte darunavir med og uten ritonavir til forbigående reduksjon i vektøkning til avkommet før de ble avvent, og det var en liten forsinkelse i åpning av øyne og ører. Darunavir i kombinasjon med ritonavir førte til en reduksjon i antall avkom som demonstrerte forskrekkelsesrespons (”startle response”) på dag 15 etter start av diegiving, og en reduksjon i overlevelse hos avkommet i løpet av dieperioden. Disse effektene kan være sekundære til avkommets eksponering for virkestoffet via melk og/eller maternell toksisitet. Ingen post-avvenningsfunksjoner ble påvirket av darunavir alene eller i kombinasjon med ritonavir. Hos unge rotter som fikk darunavir til de var 23 til 26 dager gamle, ble økt dødelighet med krampeanfall observert hos noen dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydelig høyere enn hos voksne rotter ved sammenlignbare doser i mg/kg mellom 5 og 11 dagers alder. Etter 23 dagers alder var eksponeringen sammenlignbar med den hos voksne rotter. Umodne legemiddelmetaboliserende enzymer var sannsynligvis delvis årsaken til den økte eksponeringen hos unge dyr. Behandlingsrelatert dødelighet ble ikke observert hos unge rotter ved darunavirdoser på 1 000 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 1 000 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 (nefrose) 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 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysspovidon
Hydroksypropylcellulose
Silika, kolloidal vannfri
Silisert mikrokrystallinsk cellulose (cellulose, mikrokrystallinsk; silika, kolloidal vannfri)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Makrogol
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, gult (E 172) - *kun for 400 mg filmdrasjerte tabletter*
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

400 mg filmdrasjerte tabletter:
Boks (HDPE), med barnesikret lukkeanordning med forsegling av PP med tørkemiddel:
- 30 tabletter: 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter, i en eske,
- 60 tabletter: 2 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter, i en eske,
- 90 tabletter: 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter, i en eske,
- 180 tabletter: 6 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter, i en eske.

800 mg filmdrasjerte tabletter:
Boks (HDPE), med barnesikret lukkeanordning med forsegling av PP med tørkemiddel:
- 30 tabletter: 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter, i en eske,
- 90 tabletter: 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter, i en eske,

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

400 mg filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/001
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/002
90 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/003
180 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/004

800 mg filmdrasjerte tabletter:
30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/009
90 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 2018
Dato for siste fornyelse: 9. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Krka 600 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Oransjebrune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med S2 på den ene siden.
Tablettstørrelse: 19,5 x 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Darunavir Krka 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå egnede doseringer (se pkt. 4.2):
- Til behandling av hiv-1-infeksjon hos voksne som har fått antiretroviral behandling (ART) tidligere, inkludert også kraftig forbehandlede pasienter.
- Til behandling av hiv-1 infeksjon hos pediatriske pasienter fra 3 år og eldre som har kroppsvekt på minst 15 kg.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Darunavir Krka 600 mg filmdrasjerte tabletter må ikke tygges eller knuses. Denne styrken er ikke egnet for doseringer under 600 mg. Det er ikke mulig å administrere alle pediatriske doseringer med dette preparatet. Andre tablettstyrker og formuleringer av darunavir er tilgjengelig.

ART-erfarne voksne pasienter
Anbefalt darunavir-dose er 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger

daglig, i forbindelse med måltid. Darunavir Krka 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 600 mg to ganger daglig.

ART-naive voksne pasienter
For doseringsanbefalinger som gjelder ART-naive pasienter, se preparatomtalen til Darunavir Krka 400 mg og 800 mg tabletter.

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og som veier minst 15 kg)
Den vektbaserte dosen av darunavir og ritonavir hos pediatriske pasienter er gitt i tabellen under.

Tabell 1. Anbefalt dose for behandlings-naive pediatriske pasienter (3 til 17 år) med darunavir tabletter og ritonavir[a]

Kroppsvekt (kg)	Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig
≥ 30 kg til < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

ART-erfarne pediatriske pasienter (3 til 17 år og som veier minst 15 kg)
Vanligvis anbefales darunavir to ganger daglig tatt sammen med ritonavir i forbindelse med et måltid. Dosering én gang daglig av darunavir tatt sammen med ritonavir, i forbindelse med et måltid, kan benyttes hos pasienter med tidligere bruk av antiretrovirale legemidler, men uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 10^6/l.
* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V

Den anbefalte dosen av darunavir med en lav dose ritonavir til barn er basert på kroppsvekt og skal ikke være høyere enn den anbefalte dosen for voksne (600 mg/100 mg to ganger daglig eller 800 mg/100 mg én gang daglig).

Tabell 2. Anbefalt dose darunavir tabletter og ritonavir for ART-erfarne barn (3 til 17 år)[a]

Kroppsvekt (kg)	Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)	Dose (to ganger daglig, i forbindelse med måltid)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig	375 mg darunavir/50 mg ritonavir to ganger daglig
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig	450 mg darunavir/60 mg ritonavir to ganger daglig
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig	600 mg darunavir/100 mg ritonavir to ganger daglig

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

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

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

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

Hvis en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av legemidlet, skal en ny dose darunavir med ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis en pasient kaster opp senere enn 4 timer etter

inntak av legemidlet, trenger ikke pasienten ta en ny dose darunavir med ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Spesielle populasjoner

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

Pediatrisk populasjon
Darunavir/ritonavir bør ikke brukes til barn med kroppsvekt under 15 kg da dosen for denne populasjonen ikke er fastslått hos et tilstrekkelig antall pasienter (se pkt. 5.1). Darunavir/ritonavir bør ikke brukes til barn yngre enn 3 år grunnet forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.4 og 5.3).

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

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).

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Bruk hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunksjon.

Samtidig bruk av rifampicin og darunavir tatt sammen med lavdose ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av kombinsjonspreparatet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

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

Samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir og virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance og som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:
- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin, når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergonovin)

- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se pk. 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 (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 må alltid gis oralt sammen med en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.2). Preparatomtalen for ritonavir må derfor leses før behandling med darunavir igangsettes.

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

Darunavir binder seg hovedsakelig til surt α1-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 α1-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 ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler x 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).

Pediatrisk 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).

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 = 3 063) 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 skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan bl.a. omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), muskel- eller 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 uten raltegravir eller raltegravir uten darunavir/ritonavir (se pkt. 4.8).

Darunavir inneholder en sulfonamiddel. Darunavir 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 = 3 063) 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/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/ritonavir.

Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkludert klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som tretthet, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever, hepatomegali) hos pasienter som bruker darunavir/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 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 for darunavir/ritonavir kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi darunavir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem. Det kreves derfor ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Vekt og metabolske parametre

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

Osteonekrose

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

Immun rekonstitusjonsassosiert inflammatorisk syndrom

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 er utført med darunavir i lavere doser enn anbefalt. Effektene på legemidler tatt samtidig kan derfor være underestimert og det kan være nødvendig med klinisk monitorering av sikkerhet. For fullstendig informasjon om interaksjoner med andre legemidler se pkt. 4.5.
Efavirenz i kombinasjon med forsterket darunavir én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.5).

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med ritonavir

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

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

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

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

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

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

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

Legemidler som påvirker darunavir-/ritonavireksponering

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

Interaksjonstabell

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

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

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

Tabell 3. Interaksjoner og doseringsanbefalinger med legemidler

Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
Integraseoverføringshemmere		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22 % dolutegravir C_{24h} ↓ 38 % dolutegravir C_{max} ↓ 11 % darunavir ↔* * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata.	Darunavir gitt sammen med lav dose ritonavir og dolutegravir kan brukes uten dosejustering
Raltegravir	Noen kliniske studier indikerer at raltegravir kan medføre en liten reduksjon i darunavirs plasmakonsentrasjon.	På det nåværende tidspunkt synes raltegravirs påvirkning av darunavirs plasmakonsentrasjon ikke å være klinisk relevant. darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir og raltegravir kan brukes uten dosejustering.
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC ↓ 9 % didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} ↓ 16 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir og didanosin kan brukes uten dosejustering. Didanosin skal administreres på tom mage, så det skal derfor gis 1 time før eller 2 timer etter darunavir/ritonavir gitt med mat
Tenofovirdisoproksil 245 mg én gang daglig	tenofovir AUC ↑ 22 % tenofovir C_{min} ↑ 37 % tenofovir C_{max} ↑ 24 % #darunavir AUC ↑ 21 % #darunavir C_{min} ↑ 24 % #darunavir C_{max} ↑ 16 % (↑tenofovir fra effekt på MDR-1-transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når darunavir og en lav dose ritonavir gis i kombinasjon med tenofovirdisoproksil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med darunavir med en lav dose ritonavir.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTIpreparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir.	Darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering.
Ikke-nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NNRTI)		
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 800/100 mg én

		gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (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.
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.
Rilpivirin 150 mg én gang daglig	rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C_{min} ↑ 178 % rilpivirin C_{max} ↑ 79 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11 % darunavir C_{max} ↔	Darunavir med en lav dose ritonavir og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.
HIV-proteasehemmere (PI) – uten samtidig administrering av lavdose ritonavir†		
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 300/100 mg. én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig	Darunavir med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer.
Indinavir 800 mg to ganger daglig	indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C_{min} ↑ 125 % indinavir C_{max} ↔ [#]darunavir AUC ↑ 24 % [#]darunavir C_{min} ↑ 44 % [#]darunavir C_{max} ↑ 11 % Indinavir: sammenligning av indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to ganger daglig. Darunavir: sammenligning av	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.

	darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig.	
Sakinavir 1 000 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C_{min} ↓ 42 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % #sakinavir AUC ↓ 6 % #sakinavir C_{min} ↓ 18 % #sakinavir C_{max} ↓ 6 % Sakinavir: sammenligning av sakinavir/ritonavir 1 000/100 mg to ganger daglig vs. sakinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med sakinavir 1 000 mg to ganger daglig	Det anbefales ikke å kombinere darunavir og en lav dose ritonavir med sakinavir.
HIV Proteasehemmere (PI) - med samtidig administrering av lavdose ritonavir†		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C_{min} ↑ 23 % lopinavir C_{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 %‡ darunavir C_{min} ↓ 51 %‡ darunavir C_{max} ↓ 21 %‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13 % lopinavir C_{max} ↑ 11 % darunavir AUC ↓ 41 % darunavir C_{min} ↓ 55 % darunavir C_{max} ↓ 21 % ‡ basert på verdier som ikke er dose-normaliserte	På grunn av en reduksjon i eksponeringen (AUC) for darunavir på 40 % er ikke hensiktsmessige doser av kombinasjonen fastslått. Samtidig bruk av darunavir og en lav dose ritonavir og kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg to ganger daglit	maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129 % darunavir/ritonavir konsentrasjonene var i overensstemmelse med tidligere data..	Dosen av maraviroc bør være 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med darunavir og lavdose ritonavir.
α1-ADRENORESEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Basert på teoretiske vurderinger forventes darunavir å øke plasmakonsentrasjonen av alfuzosin. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3)
ANESTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøkt. Alfentanils metabolisme medieres av CYP3A, og kan dermed hemmes av darunavir med lav dose ritonavir.	Samtidig bruk av darunavir og lav dose ritonavir kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåking av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming.
MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin	Ikke undersøkt. 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

Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		bruk av darunavir med lav dose ritonavir. Darunavir med lav dose ritonavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3)
Digoksin 0,4 mg enkeltdose	digoksin AUC ↑ 61 % digoksin C_{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 darunavir/ritonavir. 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 Cmin ↑ 1 % #darunavir Cmax ↓ 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 darunavir kombinert med lavdose ritonavir. 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 konsentrasjoner av antikoagulanten. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Samtidig ruk av forsterket darunavir og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C_{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C_{max} ↑ 22 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering 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	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket darunavir og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av forsterket darunavir og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket darunavir forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe	Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket darunavir er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshemmere som ikke påvirkes av CYP-hemming

	som kan redusere klopidogrels plateaggregasjonshemmende aktivitet.	eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med darunavir og lav dose ritonavir.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med darunavir og en lav dose ritonavir.
ANTIEPILEPTIKA		
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.
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 oppnå adekvat respons. Basert på funnene kan det være nødvendig å redusere karbamazepindosen med 25 % til 50 % ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir.
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} ↔ Samtidig bruk av darunavir gitt sammen med lav dose ritonavir og disse antidepressiva kan øke konsentrasjoner av antidepressivumet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Hvis antidepressiva gis samtidig med darunavir med lav dose ritonavir, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. I tillegg bør pasienter som står på en stabil dose av disse antidepressiva og som begynner behandling med darunavir med lav dose ritonavir monitoreres for antidepressiv respons. Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.
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)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med darunavir og en lav dose ritonavir bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Ikke undersøkt. darunavir kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming) Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. Darunavir AUC_{24h} ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)	Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin, darunavir og en lavdose ritonavir kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med darunavir og en lav dose ritonavir er nødvendig. Hospasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin sammen med darunavir og en lav dose ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4)
ANTIMALARIAMIDLER		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C_{min} ↔ dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C_{min} ↑ 126 % lumefantrin C_{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13 % darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av darunavir og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke inducere av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450 enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre	Kombinasjon av rifapentin og darunavir gitt sammen med lav dose ritonavir er ikke anbefalt. Samtidig bruk av rifampicin og darunavir med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).

	proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	
Rifabutin 150 mg én gang annenhver dag	rifabutin AUC** ↑ 55 % rifabutin C_{min} ** ↑ ND rifabutin C_{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53 % darunavir C_{min} ↑ 68 % darunavir C_{max} ↑ 39 % ** summen av de aktive delene av rifabutin (modersubstansen + 25-*O*-desacetylmetabolitten) Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med darunavir/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25-*O*-desacetylrifabutin. Videre er AUC til begge de aktive delene av rifabutin (modersubstansen og 25-*O*-desacetylmetabolitten) økt med 1,6 ganger, mens C_{max} forble sammenlignbar. Data for sammenligning med en dose på 150 mg én gang daglig som referansedose mangler. (Rifabutin er en inducer og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når darunavir/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).	En dosereduksjon av rifabutin på 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg én gang hver andre dag) og økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som får kombinasjonen med darunavir gitt sammen med ritonavir. Ved eventuelle sikkerhetsproblemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av rifabutinkonsentrasjoner vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos HIV-smittede pasienter. Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir, 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.
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Ikke undersøkt. darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antineoplastiske midlene. (CYP3A-hemming)	Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir, noe som medfører fare for økning av bivirkninger vanligvis forbundet med disse midlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske midlene med darunavir med lav dose ritonavir. Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og darunavir med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin	Ikke undersøkt. Darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt konsentrasjon av kvetiapin kan

		medføre koma (se pkt. 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ikke undersøkt. Darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)	En dosereduksjon kan være nødvendig for disse legemidlene ved samtidig bruk av darunavir gitt sammen med lav dose ritonavir. Samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).
BETABLOKKERE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøkt. Darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse β-blokkerne. (CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av darunavir og β-blokkere. En lavere dose av β-blokkeren bør vurderes.
KALSIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøkt. Darunavir og en lav dose ritonavir kan forventes å medføre økning i plasmakonsentrasjoner av kalsiumantagonister. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene gis samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon)	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 effekter av kortikosteroider, 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 darunavir med lav dose ritonavir, med påfølgende redusert serumkonsentrasjon av kortisol.	Samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir og kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres av CYP3A kan øke risikoen for utvikling av systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelen for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasientene overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. 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 darunavir og en lav dose ritonavir.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene av bosentan.	Ved samtidig bruk av darunavir og en lav dose ritonavir bør pasientens toleranse overfor bosentan overvåkes.

	Bosentan forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller dets farmakoforsterker. (CYP3A-induksjon)	
HEPATITT C-VIRUS (HCV) DIREKTEVIRKENDE ANTIVIRALIA		
NS3-4A proteasehemmere		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir med lav dose ritonavir kan øke eksponeringen av grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hemming)	Samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir 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 *(Hypericum perforatum)*	Ikke undersøkt. Johannesurt er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og ritonavir. (CYP450-induksjon).	Darunavir og en lav dose ritonavir må ikke gis samtidig med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) (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	kke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir. (CYP3A-hemming)	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin eller simvastatin kan føre til myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av darunavir og en lav dose ritonavir med lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt 4.3).
Atorvastatin 10 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 ganger atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 ganger #darunavir/ritonavir	Når administrasjon av atorvastatin samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir er ønskelig, anbefales det å begynne med en atorvastatindose på 10 mg én gang daglig En gradvis økning av atorvastatindosen kan tilpasses ut fra den kliniske responsen.
Pravastatin 40 mg enkeltdose	pravastatin AUC ↑ 81 %¶ 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 darunavir og en lav dose ritonavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose pravastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48 %‖ rosuvastatin C_{max} ↑ 144 %‖ ‖ basert på publiserte data med darunavir/ritonavir	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere

		opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes forsterket darunavir å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H2-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	Darunavir og en lav dose ritonavir kan gis samtidig med H_2-reseptorantagonister uten dosejusteringer.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og darunavir med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol, darunavir og en lav dose ritonavir anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGETIKA / 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 %.	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av darunavir/ritonavir initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med økt metadondose ved samtidig administrering over lengre tid på grunn av ritonavirs induksjon av metabolisme. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C_{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 darunavir/ritonavir, 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 med disse analgetika.

ØSTROGENBASERT PREVENSJON		
Drospirenon/ Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig)	Ikke undersøkt med darunavir/ritonavir.	Når darunavir gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen for hyperkalemi.
Etinyløstradiol Noretindron 35 µg/1 mg én gang daglig	etinyløstradiol AUC ↓ 44 %[β] etinyløstradiol C_{min} ↓ 62 %[β] ethinyløstradiol 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 darunavir og en lav dose ritonavir. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel.
OPIOIDANTAGONST		
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av naloksegol og forsterket darunavir 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 darunavir med lav dose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre PDE-5- hemmere til behandling av erektil dysfunksjon med darunavir og en lav dose ritonavir. Hvis samtidig bruk av sildenafil, vardenafil eller tadalafil og darunavir med en lav dose ritonavir er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og taldalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer.
Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hemming)	Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med darunavir og en lav dose ritonavir. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av darunavir, og en lav dose ritonavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, darunavir og en lav dose ritonavir anbefales ikke.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol	[#]darunavir AUC ↔	Darunavir med en lav dose ritonavir

20 mg én gang daglig	[#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	kan bli gitt samtidig med protonpumpehemmere uten dosejustering.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Ikke undersøkt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i stor grad av CYP3A. Samtidig bruk av darunavir/ritonavir kan føre til en stor økning i konsentrasjonen av disse legemidlene. Dersom parenteral midazolam brukes samtidig med darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir, 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.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av darunavir og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes. Dersom parenteral midazolam gis samtidig med darunavir med lav dose ritonavir, bør det skje på en intensivavdeling eller i en lignende setting som sikrer tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling i tilfelle åndedrettshemming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam.
Midazolam (oral) Triazolam		Darunavir med lav dose ritonavir 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)amprenavir og tipranavir) er ikke kjent hos HIV pasienter. Ifølge gjeldende behandlingsretningslinjer, er samtidig behandling med flere protesasehemmere generelt ikke anbefalt.
[‡] Studie ble utført med tenofovirdisoproksilfumarat 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 og en lav dose ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen.

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 (1 000 mg/kg/dag).

Kvinner bør instrueres til å ikke amme hvis de får Darunavir Krka, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn 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 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 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 = 2 613 behandlingserfarne forsøkspersoner som startet behandling med darunavir/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig) fikk 51,3 % av forsøkspersonene minst én bivirkning. Total gjennomsnittlig behandlingstid var 95,3 uker. De hyppigste bivirkningene rapportert i kliniske studier og som spontane rapporter er diaré, kvalme, utslett, hodepine og oppkast. De hyppigste alvorlige bivirkningene er akutt nyresvikt, hjerteinfarkt, immunreaktiveringssyndrom, trombocytopeni, osteonekrose, diaré, hepatitt og pyreksi.

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

Bivirkningstabell

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

Tabell 4. Bivirkninger observert med darunavir/ritonavir i kliniske studier og etter markedsføring.

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
mindre vanlige	herpes simplex
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
mindre vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, anemi, leukopeni
sjeldne	økt eosinofiltall
Forstyrrelser i immunsystemet	
mindre vanlige	immun rekonstistusjonsassosiert inflammatorisk

	syndrom, (legemiddel)overfølsomhet
Endokrine sykdommer	
mindre vanlige	hypotyreose, økt tyreoideastimulerende hormon i blodet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
vanlige	diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
mindre vanlige	gikt, anoreksi, nedsatt appetitt, redusert vekt, økt vekt, hyperglykemi, insulinresistens, redusert HDL, økt appetitt, polydipsi, økt laktatdehydrogenase i blodet
Psykiatriske lidelser	
vanlige	søvnløshet
mindre vanlige	depresjon, desorientering, angst, søvnlidelse, unormale drømmer, mareritt, nedsatt libido
sjeldne	forvirring, endret sinnsstemning, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	hodepine, perifer nevropati, svimmelhet
mindre vanlige	letargi, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, somnolens
sjeldne	synkope, kramper, ageusi, forstyrrelser i søvnrytmen
Øyesykdommer	
mindre vanlige	konjunktival hyperemi, tørt øye
sjeldne	synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	
mindre vanlige	vertigo
Hjertesykdommer	
mindre vanlige	myokardinfarkt, angina pectoris, forlenget QT-intervall på EKG, takykardi
sjeldne	akutt myokardinfarkt, sinusbradykardi, palpitasjoner
Karsykdommer	
mindre vanlige	hypertensjon, rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
mindre vanlige	dyspné, hoste, epistakse, halsirritasjon
sjeldne	rennende nese
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	diaré
vanlige	oppkast, kvalme, magesmerter, økt amylase i blodet, dyspepsi, abdominal distensjon, flatulens
mindre vanlige	pankreatitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, aftøs stomatitt, brekninger, munntørrhet, abdominalt ubehag, forstoppelse, økt lipase, eruktasjon, oral dysestesi
sjeldne	stomatitt, blodig oppkast, keilitt, tørr leppe, belegg på tungen
Sykdommer i lever og galleveier	
vanlige	økt alaninaminotransferase (ALAT)
mindre vanlige	hepatitt, cytolytisk hepatitt, hepatisk steatose, hepatomegali, økt transaminase, økt aspartataminotransferase (ASAT), økt bilirubin i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet (ALP), økt gammaglutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	
vanlige	utslett (inkludert makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst og kløende utslett), kløe
mindre vanlige	angioødem, generalisert utslett, allergisk dermatitt, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, alopesi, 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
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muselsvakhet, atralgi, smerte i ekstremiteter, osteoporose, økt kreatinfosfokinase i blodet
sjeldne	muskel- og skjelettstivhet, artritt, leddstivhet
Sykdommer i nyre og urinveier	
mindre vanlige	akutt nyresvikt, nyresvikt, nefrolithiasis, økt kreatinin i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri
sjeldne	nedsatt renal kreatininclearance
sjeldne	krystallnefropati§
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
mindre vanlige	erektil dysfunksjon, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	asteni, tretthet (fatigue)
mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmefølelse, irritabilitet, smerter
sjeldne	frysninger, unormale følelser, xerose

§ Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 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 behandlingsukene og avtok ved fortsatt behandling. Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon se advarselen i pkt. 4.4.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon
Av 1 968 behandlingserfarne pasienter som fikk darunavir og ritonavir 600/100 mg to ganger daglig, hadde 236 pasienter også hepatitt B eller C. Pasienter med samtidig kronisk viral hepatitt hadde større sannsynlighet for å ha levertransaminaseforhøyninger ved baseline og få behandlingsutløste levertransaminaseforhøyninger enn de uten (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset medisinsk erfaring med akutt overdosering av darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir hos mennesker. Enkeltdoser opptil 3 200 mg darunavir som mikstur alene og opptil 1 600 mg av tablettformuleringen av darunavir kombinert med ritonavir, har blitt administrert til friske frivillige uten bivirkninger.

Det finnes ingen spesiell antidot mot overdose 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 x 10^{-12}M). Den hemmer selektivt spaltning av hiv- kodede Gag-Pol-polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksiøse 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 µM.

Resistens

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

Kliniske studiedata fra ART-erfarne pasienter (*TITAN*-studien og den sammenslåtte analysen av studiene *POWER* 1, 2 og 3 og *DUET* 1 og 2) viste at virologisk respons på 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 ≤ 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 600/100 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*.

Tabell 5. 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 800/100 mg én gang daglig N = 343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N = 296	Darunavir/ ritonavir 600/100 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 RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PIs ved endepunkt sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

Kryssresistens
Darunavir FC var mindre enn 10 for 90 % av 3 309 kliniske isolater som er resistente mot amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir og/eller tipranavir som viser at virus som er resistent mot de fleste proteasehemmere forblir følsomme overfor darunavir.

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

Kliniske resultater

Voksne pasienter
For kliniske resultater hos ART-naive voksne pasienter, se preparatomtalen til Darunavir Krka 400 mg og 800 mg tabletter.

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

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

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

Tabell 6. Effektdata fra 48-ukers analysen i TITAN-studien.

TITAN			
Resultater	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig + OBR N = 297	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall av differansen)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml[a]	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1)[b]
median endring i CD4+-celletall fra baseline	88	81	

(x 10^6/l)[c]			

[a] Beregnet ifølge TLOVR-algoritmen
[b] Basert på normalberegning av forskjellen i % respons
[c] NC = F

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

ODIN er en randomisert, åpen fase III-studie som sammenlignet darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos ART-erfarne hiv-1 infiserte pasienter med genotype resistenstesting som ikke viste noen darunavir RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ved screening og hiv-1 RNA > 1 000 kopier/ml ved screening. Effektanalyser er basert på 48 ukers behandling (se tabellen nedenfor). Begge armer brukte optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) med ≥ 2 NRTIs.

Tabell 7. Effektdata fra ODIN-studien

ODIN			
Resultater	Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N = 294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N = 296	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall av differansen)
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 noninferiority-marginen på 12 %), definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå < 50 kopier/ml, ved behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig for både ITT og OP populasjoner.

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

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

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

Tabell 8. POWER 1 og POWER 2 sammenslåtte data

	Uke 48			Uke 96		
Resultater	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg To ganger daglig n = 131	Kontroll n = 124	Behandlings-forskjell	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg To ganger daglig n = 131	Kontroll n = 124	Behandlings-forskjell
Hiv-RNA < 50 kopier/ml[a]	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %)[c]	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0)[c]
Gjennomsnittlig endring i CD4+-celletall fra baseline (x 10^6/l)[b]	103	17	86 (57; 114)[c]	133	15	118 (83,9; 153,4)[c]

[a] Beregning basert på TLOVR-algoritmen
[b] Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)
[c] 95 % konfidensintervall.

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

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

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

Tabell 9. Andel (%) av pasienten med respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) til darunavir gitt samtidig med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) ved baseline-genotype*a , og baseline darunavir FC og ved bruk av enfuvirtide (ENF): Som-behandlet (as treated)-analyser av studiene POWER og DUET.

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

[a] Antall mutasjoner fra listen av mutasjoner assosiert med redusert respons for darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)
[b] fold change i EC_{50}
[c] "Pasienter med ingen/ikke naiv bruk av ENF" er pasienter som ikke brukte ENF eller som brukte ENF, men ikke for første gang.
[d] "Pasienter med naiv bruk av ENF" er pasienter som brukte ENF for første gang.

Pediatriske pasienter
For kliniske studieresultater som gjelder ART-naive pediatriske pasienter fra 12 til 17 år, se preparatomtalen til Darunavir Krka 400 mg og 800 mg tabletter.

ART-erfarne pediatriske pasienter fra 6 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 20 kg
DELPHI er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir med en lav dose ritonavir på 80 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatriske pasienter mellom 6 og 17 år og som hadde kroppsvekt på minst 20 kg. Pasientene fikk darunavir med en lav dose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger etter kroppsvekt). Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 log_{10} fra baseline.

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

Tabell 10. Resultater ved uke 48 i DELPHI-studien

Resultater ved uke 48	Darunavir/ritonavir N = 80
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml[a]	47,5 % (38)
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline[b]	147

[a] Beregnet ifølge TLOVR-algoritmen.
[b] De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

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

ART-erfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år
Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir/ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos 21 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år og som hadde kroppsvekt 10 til < 20 kg ble evaluert i en åpen, fase II studie, ***ARIEL***. Pasientene fikk et vektbasert behandlingsregime to ganger daglig: pasienter som veide 10 kg til < 15 kg fikk darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to ganger daglig og pasienter som veide 15 kg til < 20 kg fikk darunavir/ritonavir 375/50 mg to ganger daglig. Ved uke 48, ble virologisk respons, definert som prosentandel av pasienter med bekreftet plasma viral hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, evaulert hos 16 pediatriske pasienter 15 kg til < 20 kg og 5 pediatriske pasienter 10 kg til < 15 kg som fikk darunavir/ritonavir i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger per kroppsvekt).

Tabell 11. Resultater ved uke 48 i ARIEL-studien

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

endring fra baseline [b]		

[a] Beregnet ifølge TLOVR algoritmen.
[b] NC = F

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darunavirs farmakokinetiske egenskaper når gitt samtidig med ritonavir er undersøkt hos friske frivillige voksne og hos hiv-1-smittede pasienter. Eksponering for darunavir var større hos de hiv-1-smittede pasientene enn hos friske frivillige. Økningen i darunavireksponering hos hiv-1-smittede pasienter sammenlignet med friske frivillige kan forklares med at høyere konsentrasjoner av surt α1-glykoprotein (AAG) hos hiv-1-smittede pasienter resulterte i høyere binding av darunavir til plasma-AAG og derfor høyere plasmakonsentrasjoner.

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

Absorpsjon

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

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

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

Distribusjon

Ca. 95 % av darunavir er bundet til plasmaprotein. Darunavir binder seg hovedsakelig til plasma surt α1-glykoprotein.

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til darunavir alene 88,1 ± 59,0 l (gjennomsnitt ± SD) og økt til 131 ± 49,9 l (gjennomsnitt ± 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 14C-darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2 % av den administrerte dosen i feces og ca. 7,7 % i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid for darunavir var ca. 15 timer når det ble gitt sammen med ritonavir. Intravenøs clearance av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Spesielle populasjoner

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 600/100 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 600/100 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 800/100 mg én daglig ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig. Samme dosering én gang daglig kan derfor brukes hos behandlingserfarne ungdom fra 12 til < 18 år, som veier minst 40 kg og som ikke har darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x 106 /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 som veide minst 14 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en eksponering for darunavir tilsvarende den som oppnås hos voksne ved darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig (se pkt 4.2). I tillegg har farmakokinetikkmodeller og simulering av eksponering for darunavir hos pediatriske pasienter fra 3 til < 18 år bekreftet eksponering for darunavir som ble observert i de kliniske studiene og tillatt identifisering av vektbaserte doseringsregimer med darunavir/ritonavir én gang daglig hos pediatriske pasienter som veier minst 15 kg som er ART-naive eller behandlingserfarne pediatriske pasienter uten DRV-RAM* og med plasma-hiv-1-RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletall ≥ 100 celler x 10^6/l (se pkt. 4.2).
* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V og L89V.

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

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

Nedsatt nyrefunksjon
Massebalansestudier med ^{14}C-darunavir med ritonavir viste at ca. 7,7 % av den administrerte darunavirdosen skilles ut uendret i urin.
Til tross for at darunavir ikke er undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, viste

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

Nedsatt leverfunksjon
Darunavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie med gjentatt dosering av darunavir og ritonavir (600/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, n = 8) og moderat (Child-Pugh Class B, n = 8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh Class A) og 100 % (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. 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 600/100 mg to ganger daglig og darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, var generelt lavere under graviditet sammenlignet med postpartum. De farmakokinetiske parametrene for ubundet (dvs. aktivt) darunavir ble imidlertid mindre redusert under graviditet sammenlignet med postpartum. Dette skyldes en økning av ubundet fraksjon av darunavir under graviditet sammenlignet med postpartum.¨

Tabell 12. Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum

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}

Tabell 13. Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Endringer ble observert i lever (hepatocytthypertrofi, vakuolisering, økning av leverenzymer) og tyreoidea (follikkelhypertrofi). Hos rotter førte kombinasjonen av darunavir og ritonavir til en liten økning i effekten på RBC-parametre, lever og tyreoidea og økt insidens av ”øy”-fibrose i pankreas (bare hos hannrotter) sammenlignet med behandling med darvunir 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 1 000 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 darunovir kombinert med ritonavir hos mus. Ekponeringsnivåer var lavere enn nivåene funnet ved anbefalt klinisk dose hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte darunavir med og uten ritonavir til forbigående reduksjon i vektøkning til avkommet før de ble avvent, og det var en liten forsinkelse i åpning av øyne og ører. Darunavir i kombinasjon med ritonavir førte til en reduksjon i antall avkom som demonstrerte forskrekkelsesrespons (”startle response”) på dag 15 etter start av diegiving, og en reduksjon i overlevelse hos avkommet i løpet av dieperioden. Disse effektene kan være sekundære til avkommets eksponering for virkestoffet via melk og/eller maternell toksisitet. Ingen post-avvenningsfunksjoner ble påvirket av darunavir alene eller i kombinasjon med ritonavir. Hos unge rotter som fikk darunavir til de var 23 til 26 dager gamle, ble økt dødelighet med krampeanfall observert hos noen dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydelig høyere enn hos voksne rotter ved sammenlignbare doser i mg/kg mellom 5 og 11 dagers alder. Etter 23 dagers alder var eksponeringen sammenlignbar med den hos voksne rotter. Umodne legemiddelmetaboliserende enzymer var sannsynligvis delvis årsaken til den økte eksponeringen hos unge dyr. Behandlingsrelatert dødelighet ble ikke observert hos unge rotter ved darunavirdoser på 1 000 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 1 000 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 (nefrose) 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 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysspovidon
Hydroksypropylcellulose
Silika, kolloidal vannfri
Silisert mikrokrystallinsk cellulose (cellulose, mikrokrystallinsk; silika, kolloidal vannfri)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Makrogol
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks (HDPE), med barnesikret lukkeanordning med forsegling av PP med tørkemiddel:
- 30 tabletter: 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.
- 60 tabletter: 2 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter.
- 90 tabletter: 3 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter.
- 180 tabletter: 6 bokser med 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/005
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/006
90 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/007
180 filmdrasjerte tabletter: EU/1/17/1249/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 2018
Dato for siste fornyelse: 9. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straβe 5
27472 Cuxhaven
TYSKLAND

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Krka 400 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder.

Dato for anbrudd:_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1249/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/002 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/003 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/004 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Krka 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT på boks

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Krka 400 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder.

Dato for anbrudd:_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1249/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/002 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/003 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/004 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Krka 600 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder.

Dato for anbrudd:_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1249/005 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/006 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/007 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/008 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Krka 600 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT på boks

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Krka 600 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter annbrudd: 3 måneder.

Dato for anbrudd:_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1249/005 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/006 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/007 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/008 180 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Krka 800 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder.

Dato for anbrudd:_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1249/009 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/010 90 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Krka 800 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT på boks

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Krka 800 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter annbrudd: 3 måneder.

Dato for anbrudd:_____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1249/009 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1249/010 90 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Darunavir Krka 400 mg filmdrasjerte tabletter
Darunavir Krka 800 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Darunavir Krka er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Krka
3. Hvordan du bruker Darunavir Krka
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Krka
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Darunavir Krka er og hva det brukes mot

Hva er Darunavir Krka?
Darunavir Krka inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir Krka er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsvikt virus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Darunavir Krka inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir Krka virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?
Darunavir Krka 400 og 800 mg tabletten brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn (3 år og eldre som har en kroppsvekt på minst 40 kg)
- som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler.
- og hos visse pasienter som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette).

Darunavir Krka må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Krka

Bruk ikke Darunavir Krka
- dersom du er allergisk overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Rådfør deg med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Bruk ikke Darunavir Krka sammen med noen av de følgende legemidlene
Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet

Avanafil	til behandling av impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling av allergisymptomer
Triazolam og *oral (*tatt gjennom munnen*) midazolam*	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
Cisaprid	til behandling av enkelte magelidelser
Kolkisin (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller *sertindol*	til behandling av psykiatriske lidelser
Ergotalkaloider som *ergotamin*, *dihydroergotamin*, *ergometrin* og *metylergonovin*	til behandling av migrene hodepine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	legemidler som senker kolesterolnivået
Rifampicin	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonpreparatet *lopinavir/ritonavir*	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som Darunavir Krka
Elbasvir/grazoprevir	til behandling av hepatitt C-infeksjon
Alfuzosin	til behandling av forstørret prostata
Sildenafil	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
Tikagrelor	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
Naloksegol	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
Dapoksetin	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
Domperidon	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner Darunavir Krka med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Darunavir Krka

Darunavir Krka kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar Darunavir Krka kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar Darunavir Krka kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar Darunavir Krka og raltegravir (mot hiv-infeksjon) kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen
Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.
- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta Darunavir Krka
- Fortell legen om du har **diabetes**. Darunavir Krka kan føre til økte sukkernivåer i blodet
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.

- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom). Darunavir Krka kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre
Darunavir Krka har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke Darunavir Krka.

Barn og ungdom
Darunavir Krka 400 mg og 800 mg tabletten er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 40 kg.

Andre legemidler og Darunavir Krka
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med Darunavir Krka. Disse er nevnt under overskriften **"Bruk ikke Darunavir Krka sammen med noen av de følgende legemidlene"**

Darunavir Krka kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. Darunavir Krka med kobicistat eller ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av Darunavir Krka kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:
- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av enkelte infeksjoner, som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

Darunavir Krka kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:
- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin*, *propafenon*, *timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkningene av disse legemidlene kan forsterkes
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blodet) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkningene av disse

legemidlene kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. Darunavir Krka kan redusere effekten av disse. Ved bruk av prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon
- *Etinyløstradiol/drospirenon*. Darunavir kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) ettersom terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson* (legemidler til behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (legemiddel til behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler til behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom som kalles pulmonal arteriell hypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av Darunavir Krka, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:
- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonspreparat som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (til behandling av enkelte hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (til behandling av depresjon og angst)
- *Maraviroc* (til behandling av hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av psykiske lidelser)
- *Metformin* (til behandling av type 2 diabetes).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om ***alle*** legemidlene du tar.

Inntak av Darunavir Krka sammen med mat og drikke
Se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker Darunavir Krka”.

Graviditet og amming
Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke Darunavir Krka med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta darunavir med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Darunavir Krka, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner
Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt Darunavir Krka

3. Hvordan du bruker Darunavir Krka

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Krka og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Darunavir Krka 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Dette legemidlet er kun tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter og derfor ikke egnet for pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, for eksempel små barn. Ved bruk hos disse pasientene, bør det undersøkes om bedre egnede formuleringer som inneholder darunavir er tilgjengelig.

Dose for voksne som tidligere ikke har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)
Den vanlige dosen av Darunavir Krka er 800 mg (2 tabletter som inneholder 400 mg Darunavir Krka eller 1 tablett som inneholder 800 mg Darunavir Krka) én gang daglig.
Du må ta Darunavir Krka hver dag og alltid i kombinasjon med 100 mg ritonavir og med mat. Darunavir Krka virker ikke tilstrekkelig uten ritonavir og mat. Du må spise et måltid eller et mellommåltid innen 30 minutter før du tar Darunavir Krka og ritonavir. Type mat er ikke viktig. Selv om du føler deg bedre, skal du ikke stoppe å ta Darunavir Krka og ritonavir uten å ha snakket med legen din.

Instruksjoner for voksne
- Ta to 400 mg tabletter på samme tid eller én 800 mg tablett, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid Darunavir Krka sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta Darunavir Krka sammen med mat.
- Svelg tabletten med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med Darunavir Krka og som legen din har bestemt.

Dose for voksne som tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)
Eventuelt vil du trenge en annen dose av Darunavir Krka som ikke kan gis med disse 400 mg eller 800 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Krka er tilgjengelige.

Dosen er:
- 800 mg Darunavir Krka (2 tabletter som inneholder 400 mg Darunavir Krka eller 1 tablett som inneholder 800 mg Darunavir Krka) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig

ELLER
- 600 mg Darunavir Krka (1 tablett som inneholder 600 mg Darunavir Krka) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og som veier minst 40 kg, som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
- Den vanlige dosen av Darunavir Krka er 800 mg (2 tabletter som inneholder 400 mg Darunavir Krka eller 1 tablett som inneholder 800 mg Darunavir Krka) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og som veier minst 40 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Dosen er enten:
- 800 mg Darunavir Krka (2 tabletter som inneholder 400 mg Darunavir Krka eller 1 tablett som inneholder 800 mg Darunavir Krka) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

ELLER
- 600 mg Darunavir Krka (1 tablett som inneholder 600 mg Darunavir Krka) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg

Instruksjoner for barn fra 3 år med ritonavir, og som veier minst 40 kg
- Ta 800 mg Darunavir Krka (2 tabletter som inneholder 400 mg Darunavir Krka eller 1 tablett som inneholder 800 mg Darunavir Krka) på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid Darunavir Krka sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta Darunavir Krka sammen med mat.
- Svelg tablettene med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med Darunavir Krka og ritonavir som legen din har bestemt.

Dersom du tar for mye av Darunavir Krka
Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta Darunavir Krka
Hvis du oppdager det innen **12 timer**, så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid Darunavir Krka sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det etter **12 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av Darunavir Krka og ritonavir
Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Krka og ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose Darunavir Krka og ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Krka uten å snakke med legen din først
Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke Darunavir Krka Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet.

Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene
Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med Darunavir Krka. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av Darunavir Krka må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlige) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- diaré

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- brystsmerter, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikkende eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, raping
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen. Dette kan sees på en blodprøve.
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, søvnighet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)
- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile celler (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet

- besvimelse, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- hudskader, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare disse for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som Darunavir Krka. Disse er:
- muskelsmerter, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller har disse muskellidelsene vært alvorlige

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Krka

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Darunavir Krka
- Virkestoffet er darunavir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg eller 800 mg darunavir.
- Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk; krysspovidon, hydroksypropylcellulose; silika, kolloidal vannfri; silisert mikrokrystallinsk cellulose (cellulose, mikrokrystallinsk; silika, kolloidal vannfri) og magnesiumstearat (E 470b) i tablettkjernen. Filmdrasjeringen inneholder polyvinylalkohol, makrogol, titandioksid (E 171), talkum (E 553b), gul jernoksid (E 172) (kun for 400 mg filmdrasjerte tabletter) og rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Darunavir Krka ser ut og innholdet i pakningen
Darunavir Krka 400 mg filmdrasjerte tabletter:
Gulbrune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med S1 på den ene siden.
Tablettstørrelse: 17 x 8,5 mm.
Darunavir Krka 800 mg filmdrasjerte tabletter:
Rødbrune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med S3 på den ene siden.
Tablettstørrelse: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka 400 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i bokser som hver inneholder 30 filmdrasjerte tabletter (1 boks à 30 filmdrasjerte tabletter), 60 filmdrasjerte tabletter (2 bokser à 30 filmdrasjerte tabletter), 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser à 30 filmdrasjerte tabletter) og 180 filmdrasjerte tabletter (6 bokser à 30 filmdrasjerte tabletter) i en eske.

Darunavir Krka 800 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i bokser som hver inneholder 30 filmdrasjerte tabletter (1 boks à 30 filmdrasjerte tabletter) og 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser à 30 filmdrasjerte tabletter) i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Tilvirker
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straβe 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

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

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

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

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: +353 1 413 3710

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Darunavir Krka 600 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Darunavir Krka er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Krka
3. Hvordan du bruker Darunavir Krka
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Krka
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Darunavir Krka er og hva det brukes mot

Hva er Darunavir Krka?
Darunavir Krka inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir Krka er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsvikt virus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Darunavir Krka inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir Krka virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?
Darunavir Krka brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg, og som allerede har brukt andre antiretrovirale legemidler.

Darunavir Krka må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Krka

Bruk ikke Darunavir Krka
- dersom du er allergisk overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har alvorlige **leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Bruk ikke Darunavir Krka sammen med noen av de følgende legemidlene
Hvis du bruker noen av disse, snakk med legen angående bytte til et annet legemiddel.

Legemiddel	**Hensikt med legemidlet**
Avanafil	til behandling av impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling av allergisymptomer
Triazolam og *oral* (tatt gjennom munnen) *midazolam*	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst

Cisaprid	til behandling av enkelte magelidelser
Kolkisin (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller *sertindol*	til behandling av psykiatriske lidelser
Ergotalkaloider som *ergotamin*, *dihydroergotamin*, *ergometrin* og *metylergonovin*	til behandling av migrene hodepine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag brukes for å senke kolesterolnivået
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	legemidler som senker kolesterolnivået
Rifampicin	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonpreparatet *lopinavir/ritonavir*	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som Darunavir Krka
Elbasvir/grazoprevir	til behandling av hepatitt C-infeksjon
Alfuzosin	til behandling av forstørret prostata
Sildenafil	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
Tikagrelor	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
Naloksegol	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
Dapoksetin	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
Domperidon	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner Darunavir Krka med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Darunavir Krka

Darunavir Krka kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar Darunavir Krka kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar Darunavir Krka kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar Darunavir Krka og raltegravir (mot hiv-infeksjon) kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen
Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.
- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta Darunavir Krka
- Fortell legen om du har **diabetes**. Darunavir Krka kan føre til økte sukkernivåer i blodet
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons og at de gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter

behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom). Darunavir Krka kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre
Darunavir Krka har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke Darunavir Krka.

Barn og ungdom
Darunavir Krka er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og Darunavir Krka
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med Darunavir Krka Disse er nevnt under overskriften **"Bruk ikke Darunavir Krka sammen med noen av de følgende legemidlene"**

Darunavir Krka kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. Darunavir Krka med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av Darunavir Krka kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:
- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

Darunavir Krka kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:
- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin*, *propafenon*, *timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. Darunavir Krka kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- *Etinyløstradiol/drospirenon*. Darunavir kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av

drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom du ikke kan bruke andre legemidler skal disse midlene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av legen din, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser).

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av Darunavir Krka, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:
- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av sinnslidelser).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om ***alle*** legemidlene du tar.

Inntak av Darunavir Krka sammen med mat og drikke
Se avsnitt 3 ”Hvordan du bruker Darunavir Krka”.

Graviditet og amming
Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke Darunavir Krka med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta darunavir med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Darunavir Krka, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner
Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt Darunavir Krka

3. Hvordan du bruker Darunavir Krka

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Krka og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Darunavir Krka 600 mg filmdrasjerte tabletter må ikke tygges eller knuses. Denne styrken er ikke egnet for doseringer under 600 mg. Det er ikke mulig å administrere alle pediatriske doseringer med dette preparatet. Andre tablettstyrker og formuleringer av darunavir er tilgjengelig.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)
Du vil trenge en annen dose av Darunavir Krka som ikke kan gis med disse 600 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Krka er tilgjengelige.

Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)
Dosen er:
- 600 mg Darunavir Krka (1 tablett som inneholder 600 mg Darunavir Krka) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

ELLER
- 800 mg Darunavir Krka (2 tabletter som inneholder 400 mg Darunavir Krka eller 1 tablett som inneholder 800 mg Darunavir Krka) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. Darunavir Krka 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne
- Ta alltid Darunavir Krka sammen med ritonavir. Darunavir Krka virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Ta en Darunavir Krka 600 mg tablett om morgenen sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta en Darunavir Krka 600 mg tablett om kvelden sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta Darunavir Krka sammen med mat. Darunavir Krka virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt (se tabell under). Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg Darunavir Krka tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. Legen vil gi beskjed om hvor mye Darunavir Krka

tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	Én darunavirdose består av	Én ritonavirdose[a] består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)
Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg Darunavir Krka tatt sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg Darunavir Krka tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. Legen vil gi beskjed om hvor mange Darunavir Krka tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta. Tabletter i lavere styrker er tilgjengelig for å få til den passende doseringen. Din lege vil bestemme om Darunavir Krka tabletter er riktig for barnet.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En dose består av
mellom 15 og 30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir to ganger daglig
mellom 30 og 40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir to ganger daglig
mer enn 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir to ganger daglig

* til barn fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg, vil barnets lege avgjøre hvorvidt Darunavir Krka 800 mg én gang daglig skal brukes. Dette kan ikke gis med disse 600 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Krka er tilgjengelige.

Dosering én gang daglig

Vekt	En darunavirdose består av	En ritonavirdose[a] består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Instruksjoner for barn
- Barnet skal alltid ta Darunavir Krka sammen med ritonavir. Darunavir Krka virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen Darunavir Krka og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig. Dersom det er foreskrevet Darunavir Krka to ganger daglig skal barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta Darunavir Krka sammen med mat. Darunavir Krka virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Barnet skal svelge tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.

Dersom du tar for mye av Darunavir Krka
Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta Darunavir Krka
Hvis du oppdager det innen **6 timer**, så må du ta din glemte dose med en gang. Ta alltid Darunavir Krka sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det etter **6 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av Darunavir Krka og ritonavir
Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Krka og ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose Darunavir Krka og ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Krka uten å snakke med legen din først
Hiv-behandling kan gi en økt følelse av velvære. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke Darunavir Krka Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene
Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med Darunavir Krka. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er derfor viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av Darunavir Krka må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlige) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- diaré

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- brystsmerter, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikkende eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, raping
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen. Dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne

- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, søvnighet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)
- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile celler (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelse, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- hudskader, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare disse for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som Darunavir Krka. Disse er:
- muskelsmerter, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller har disse muskellidelsene vært alvorlige

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Krka

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
Holdbarhet etter anbrudd: 3 måneder.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Darunavir Krka
- Virkestoffet er darunavir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir.
- Andre innholdsstoffer er cellulose, mikrokrystallinsk; krysspovidon, hydroksypropylcellulose; silika, kolloidal vannfri; silisert mikrokrystallinsk cellulose (cellulose, mikrokrystallinsk; silika, kolloidal vannfri) og magnesiumstearat (E 470b) i tablettkjernen. Filmdrasjeringen inneholder polyvinylalkohol, makrogol, titandioksid (E 171), talkum (E 553b), gul jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Darunavir Krka ser ut og innholdet i pakningen
Oransjebrune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, preget med S2 på den ene siden.
Tablettstørrelse: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka 600 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i bokser som hver inneholder 30 filmdrasjerte tabletter (1 boks à 30 filmdrasjerte tabletter), 60 filmdrasjerte tabletter (2 bokser à 30 filmdrasjerte tabletter), 90 filmdrasjerte tabletter (3 bokser à 30 filmdrasjerte tabletter) og 180 filmdrasjerte tabletter (6 bokser à 30 filmdrasjerte tabletter) i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Tilvirker
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straβe 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

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

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
ΚΡΚΑ ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

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

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: +353 1 413 3710

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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