

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Accord 600 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Darunavir Accord 600 mg filmdrasjerte tabletter

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,88 mg paraoransje FCF aluminiumlake (E110).

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 113,90 mg laktosemonohydrat.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 83,33 mg propylenglykol (E1520).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Darunavir Accord 600 mg

Oransje, ovalt formet tablett, med "600" nedfelt på én side med målene: lengde: 20,2±0,2 mm, bredde: 10,2 ± 0,2 mm og tykkelse: 6,8±0,4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Darunavir Accord 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 Accord 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå egnede doseringer:

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

Når det vurderes å sette i gang behandling med Darunavir Accord og en lav dose ritonavir, bør den enkelte pasients tidligere behandlingsregimer og mutasjonsmønstre assosiert med ulike midler nøye utredes på forhånd. Genotype- eller fenotypetesting (om tilgjengelig), samt behandlingshistorikk bør være rettleidende for bruk av Darunavir Accord (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 Accord er påbegynt, skal pasienten informeres om å ikke endre dosen, doseringsformen eller avbryte behandlingen uten å diskutere med helsepersonell.

Dosering

Darunavir Accord 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 Accord igangsettes.

Darunavir oral suspensjon og tabletter med andre styrker kan være tilgjengelige for å oppnå det anbefalte doseringsregimet når det er mulighet for overfølsomhet for spesifikke fargestoffer eller problemer med å svelge darunavir tabletter.

ART-erfarne voksne pasienter

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

ART-naive voksne pasienter

For doseanbefalinger som gjelder ART-naive pasienter, se preparatomtalen til Darunavir Accord 800 mg tabletter.

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

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

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 med en kroppsvekt på minst 15 kg)

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

Dosering én gang daglig av Darunavir Accord 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 10⁶/l.

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

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

Anbefalt dose darunavir tabletter og ritonavir^a for behandlings-erfarne barn (3 til 17 år)		
Kroppsvekt (kg)	Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)	Dose (to ganger daglig, i forbindelse med måltid)
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig	375 mg darunavir/50 mg ritonavir to ganger daglig
≥ 30 kg til < 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.

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

Råd ved glemte doser

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

Denne rettleidingen 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 pasienten ikke ta en ny dose darunavir med ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Spesielle grupper

Eldre

Begrenset informasjon er tilgjengelig for denne populasjonen og Darunavir Accord 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 Accord 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 Accord må derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) (se pkt 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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 Accord/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 Accord sammen med lavdose ritonavir innen 30 minutter etter et avsluttet måltid. Type mat påvirker ikke darunavireksponering (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer som rifampicin og darunavir med lavdose ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av kombinasjonspreparatet 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 utskillelse og som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:

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

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

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

ART-erfarne pasienter – dosering én gang daglig

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

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

Pediatrik populasjon

Darunavir anbefales ikke til pediatriske pasienter under 3 år eller med kroppsvekt under 15 kg (se

pkt. 4.2 og 5.3).

Graviditet

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

Eldre

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

Alvorlige hudreaksjoner

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

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

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

Levertoksitet

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

Relevante laboratorieprøver bør tas før oppstart av behandling med darunavir/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 utmattelse, 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 Accord er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av økning i plasmakonsentrasjonen av ubundet darunavir bør darunavir brukes med forsiktighet hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter med hemofili

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

Vekt og metabolske parametre

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

Osteonekrose

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt som skal begynne med kombinert antiretroviral behandling (CART), kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert innen de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med 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 fortsterket darunavir én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir, bør doseringen Darunavir Accord/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.5).

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

Darunavir Accord 600 mg tabletter inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige

problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, skal ikke ta dette legemidlet.

Darunavir Accord 600 mg tabletter inneholder paraoransje FCF aluminiumslake (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Darunavir Accord 600 mg tabletter inneholder propylenglykol (E1520).

Darunavir Accord 600 mg tabletter inneholder 83,33 mg propylenglykol (E1520) i hver filmdrasjerte tablett. Samtidig administrasjon med et substrat for alkoholdehydrogenase for eksempel etanol kan forårsake alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

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

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

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 utskillelse 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 utskillelse 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 retning basert på om 90 % av konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittet er innenfor (\leftrightarrow), under (\downarrow) eller over (\uparrow) 80-125 % variasjonsbredden (ikke bestemt som "ND" (not determined)).

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

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

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
<i>Integraseoverføringshemmere</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22 % dolutegravir C_{24h} \downarrow 38 % dolutegravir C_{max} \downarrow 11 % darunavir \leftrightarrow * * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata	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.
<i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC \downarrow 9 % didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} \downarrow 16 % darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C_{min} \leftrightarrow darunavir C_{max} \leftrightarrow	Kombinasjonen av 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 \uparrow 22 % tenofovir C_{min} \uparrow 37 % tenofovir C_{max} \uparrow 24 % #darunavir AUC \uparrow 21 % #darunavir C_{min} \uparrow 24 % #darunavir C_{max} \uparrow 16 % (\uparrow tenofovir fra effekt på MDR-1-transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når 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 \leftrightarrow Tenofovir \uparrow	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med darunavir med en lav dose ritonavir.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir.	Darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering.
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 mg/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4).
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 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 mg/100 mg én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig. Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger	Darunavir med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddelseksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	daglig vs. darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig.	
Indinavir 800 mg to ganger daglig	<p>indinavir AUC ↑ 23 % indinavir C_{min} ↑ 125 % indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24 % #darunavir C_{min} ↑ 44 % #darunavir C_{max} ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: sammenligning av indinavir/ritonavir 800 mg/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800 mg/400 mg/100 mg to ganger daglig. Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig.</p>	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.
Sakinavir 1000 mg to ganger daglig	<p>#darunavir AUC ↓ 26 % #darunavir C_{min} ↓ 42 % #darunavir C_{max} ↓ 17 % sakinavir AUC ↓ 6 % sakinavir C_{min} ↓ 18 % sakinavir C_{max} ↓ 6 %</p> <p>Sakinavir: sammenligning av sakonavir/ritonavir 1000 mg/100 mg to ganger daglig vs. sakonavir/darunavir/ritonavir 1000 mg/400 mg/100 mg to ganger daglig. Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400 mg/100 mg i kombinasjon med sakonavir 1000 mg to ganger daglig.</p>	Det anbefales ikke å kombinere darunavir og en lav dose ritonavir med sakonavir.
Hiv-Proteasehemmere (PI) – gitt sammen med en lav dose ritonavir †		
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig	<p>lopinavir AUC ↑ 9 % lopinavir C_{min} ↑ 23 % lopinavir C_{max} ↓ 2 % darunavir AUC ↓ 38 % ‡ darunavir C_{min} ↓ 51 % ‡ darunavir C_{max} ↓ 21 % ‡ lopinavir AUC ↔</p>	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).
Lopinavir/ritonavir 533 mg/133,3 mg to ganger daglig	<p>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</p>	
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg to ganger daglig	<p>maraviroc AUC ↑ 305 % maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129 % darunavir/ritonavir konsentrasjonene var i overensstemmelse med tidligere data.</p>	Dosen av maraviroc bør være 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med darunavir og lavdose ritonavir.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
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 Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	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 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 \uparrow 61 % digoksin C_{min} ND digoksin C_{max} \uparrow 29 % (\uparrow 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 \uparrow 57 % klaritromycin C_{min} \uparrow 174 % klaritromycin C_{max} \uparrow 26 % #darunavir AUC \downarrow 13 % #darunavir C_{min} \uparrow 1 % #darunavir C_{max} \downarrow 17 % 14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med darunavir/ritonavir. (\uparrow 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)	Bruk av forsterket darunavir med en direkte peroral 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): darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdose: dabigatran AUC \uparrow 72 % dabigatran C_{max} \uparrow 64 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk overvåking og/eller dosereduksjon av DOAK bør vurderes når en DOAK som transporteres av

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Tikagrelor	darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig: dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C _{max} ↑ 22 %	P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med darunavir/ritonavir.
Klopidogrel	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket darunavir med tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av forsterket darunavir med tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Warfarin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel med forsterket darunavir forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjonshemmende aktivitet	Samtidig bruk av klopidogrel med forsterket darunavir er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshekkere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med darunavir og lav dose ritonavir.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med darunavir og en lav dose ritonavir.
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker. (induksjon av CYP450 enzymer)	Darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene.
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	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 ↔	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.

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddelsempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	#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)	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 og darunavir administrert samtidig med 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 overvåking 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 kolkisineksponeringen. (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. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin sammen med darunavir og en lav dose ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80 mg/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16 % artemeter C_{min} ↔ artemeter C_{max} ↓ 18 % dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % dihydroartemisinin C_{min} ↔ dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18 % lumefantrin AUC ↑ 175 % lumefantrin C_{min} ↑ 126 % lumefantrin C_{max} ↑ 65 % darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13 % darunavir C_{max} ↔	Kombinasjonen av darunavir og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er	Kombinasjon av rifapentin og

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddelseksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Rifapentin	sterke induktorer av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450 enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	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).
Rifabutin 150 mg én gang hver andre dag	<p>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)</p> <p>Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25-O-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.</p> <p>(Rifabutin er en induktor og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når darunavir/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).</p>	<p>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.</p> <p>Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir, rettfærdiggjør ikke denne økningen i darunavireksponeringen (i nærvær av rifabutin) en dosejustering av darunavir/ritonavir. Ut fra farmakokinetikkmodeller er en dosereduksjon på 75 % også relevant for pasienter som får rifabutin i andre doser enn 300 mg/dag.</p>
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	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.
Everolimus Irinotekan		Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og darunavir med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin	Ikke undersøkt. Darunavir forventes å	Samtidig bruk av darunavir med lav

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddelleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)	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 lurasidon, ritonavir og pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).
β-BLOKKERE		
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, triamcinolon)	Flutikason: i en klinisk studie der ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig ble gitt samtidig med 50 µg intranasal flutikasonpropionat (4 ganger daglig) i 7 dager til friske frivillige, økte konsentrasjoner av flutikasonpropionat i plasma signifikant, mens reelle kortisolnivåer ble redusert med ca. 86 % (90 % konfidensintervall 82-89 %). Større effekter kan forventes ved inhalering av flutikason. Systemiske kortikosteroideffekter, som inkluderer Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som får ritonavir og flutikason administrert ved inhalasjon eller intranasalt. Effektene av høy systemisk eksponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer er ukjente. Andre kortikosteroider: interaksjon ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av 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 kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og adrenal hemming. 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 kortikosteroideffekter. Alternative kortikosteroider som er mindre avhengige av CYP3A-metabolisme, f.eks. beklometason bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason kan senke plasmakonsentrasjonen av darunavir. (CYP3A-induksjon)	Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk med darunavir og en lav dose ritonavir.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan,	Ved samtidig bruk av darunavir og en

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	<p>darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene av bosentan.</p> <p>Bosentan forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller dets farmakoforsterker. (CYP3A-induksjon)</p>	lav dose ritonavir bør pasientens toleranse overfor bosentan overvåkes.
HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE 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 (<i>Hypericum perforatum</i>)	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 (<i>Hypericum perforatum</i>) (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar Johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av Johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med Johannesurt.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med 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

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
		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 -reseptor-antagonister 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.
BETA-AGONISTER 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 ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 15 % R(-) metadon C _{max} ↓ 24 %	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 mg/2 mg–16 mg/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11 % buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8 % norbuprenorfin AUC ↑ 46 % norbuprenorfin C _{min} ↑ 71 % norbuprenorfin C _{max} ↑ 36 % nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med 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	Ikke undersøkt med darunavir/ritonavir.	Når darunavir gis samtidig med et

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig)		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 etinyløstradiol C _{max} ↓ 32 % ^β noretindron AUC ↓ 14 % ^β noretindron C _{min} ↓ 30 % ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β med darunavir/ritonavir	Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med 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 tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer.
Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hemming)	Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med 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 20 mg én gang daglig	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔	Darunavir med en lav dose ritonavir kan bli gitt samtidig med

INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
	#darunavir C_{max} ↔	protonpumpehemmere uten dosejustering.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zoldipem Midazolam (oral) Triazolam	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 åndedrettshearming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam. 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 proteasehemmere generelt ikke anbefalt.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Darunavir Accord 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 (1000 mg/kg/dag).

Kvinner bør instrueres til å ikke amme sine barn hvis de får darunavir, på grunn av risiko for bivirkninger hos barn som dier.

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

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

Bivirkningstabell

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

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

MedDRA organklasser og frekvenskategori	Bivirkning
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Mindre vanlige	herpes simplex
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige	trombocytopeni, nøydropeni, anemi, leukopeni
Sjeldne	økt eosinofiltall
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom, (legemiddel) overfølsomhet
<i>Endokrine sykdommer</i>	

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

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

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

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

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. Utslett som utprøver vurderte som legemiddelrelatert forekom like ofte. Forekomst av utslett (uavhengig av årsak) justert for eksponering var hhv. 10,9, 4,2 og 3,8 per 100 pasientår, og for legemiddelrelatert utslett hhv. 2,4, 1,1 og 2,3 per 100 pasientår. Utslett sett i kliniske studier var lette til moderate og medførte ikke seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

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

Forstyrrelser i muskler og skjelett

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Blødninger hos pasienter med hemofili

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingene 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 tablett 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 tablett med lavdose ritonavir én gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

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

Andre spesielle populasjoner

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Darunavir hemmer den dimeriserende og den katalytiske aktiviteten av hiv-1-protease (K_D på $4,5 \times 10^{-12}M$). Den hemmer selektivt spaltning av hiv- kodede Gag-Pol-polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksjøs 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 gikk 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 EC₅₀ (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 mg/100 mg to ganger daglig som opplevde virologisk svikt ved tilbakefall og som var følsomme overfor tipranavir ved baseline, var i de aller fleste tilfellene fortsatt følsomme overfor tipranavir etter behandling.

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

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

	ARTEMIS Uke 192	ODIN Uke 48		TITAN Uke 48
	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig N=343	Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang daglig N=294	Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig N=296	Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig N=298
Totalt antall av virologisk svikt ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Tilbakefall	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Ikke-respondere	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/endepunkt genotyper som utviklet mutasjoner ^b ved endepunkt, n/N				
Primære (major) PI-mutasjoner	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/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 3309 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 studieresultater for ART-naive voksne pasienter, se preparatomtale for Darunavir Accord 800 mg tabletter.

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

Evidens for effekten av darunavir tatt sammen med ritonavir (600 mg/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 mg/100 mg to ganger daglig) mot lopinavir/ritonavir (400/100 mg to ganger daglig) hos ART-erfarne, lopinavirnaive hiv-1-smittede voksne pasienter. Begge armene brukte et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) bestående av minst 2 antiretrovirale legemidler (NRTIs med eller uten NNRTIs).

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

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

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

ODIN

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

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

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

^d Gjennomsnittlig forskjell

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

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

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

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

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

POWER 1 og POWER 2 sammenslåtte data						
<i>Resultater</i>	Uke 48			Uke 96		
	Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig n=131	Kontroll n=124	Behandlingsforskjell	Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig n=131	Kontroll n=124	Behandlingsforskjell
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 behandlingssuker i *POWER*-studiene viste vedvarende antiretroviral effekt og immunologisk nytte.

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

Baseline genotype eller fenotype og virologisk resultat

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

Andel (%) av pasienten med respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) til darunavir gitt samtidig med ritonavir (600 mg/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.

Respons (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) % , n/N	Antall baselinemutasjoner ^a				Baseline DRV FC ^b			
	Alle grader	0-2	3	≥ 4	Alle grader	≤ 10	10-40	> 40
Alle pasienter	45 % 455/1014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Pasienter med ingen/ikke-naiv bruk av ENF ^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
Pasienter 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 EC50

^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.

Pediatrike pasienter

For kliniske studieresultater som gjelder ART-naive pediatrike pasienter fra 12 til 17 år, se preparatomtalen til Darunavir Accord 800 mg tabletter.

ART-erfarne pediatrike 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, toleranse og effekt av darunavir med en lav dose ritonavir på 80 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatrike 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 log₁₀ fra baseline.

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

at det ble sett endringer i bivirkningsobservasjonene.

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

^a Beregnet i følge TLOVR-algoritmen.

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

I 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 pediatrike pasienter fra 3 til < 6 år

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

ARIEL		
<i>Resultater uke 48</i>	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 endring fra baseline ^b	16	241

^a Beregnet i følge TLOVR algoritmen.

^b NC=F

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

Graviditet og postpartum

Darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg to ganger daglig eller 800 mg/100 mg én gang daglig) i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i en klinisk studie med 36 gravide kvinner (18 i hver arm), i andre og tredje trimester og postpartum. Virologisk respons vedvarte i hele studieperioden i begge armer. Ingen overføring fra mor til barn fant sted hos barn født av de 31 forsøkspersonene som fortsatte med antiretroviral behandling til etter fødsel. Det var ingen nye klinisk relevante sikkerhetsfunns 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 α_1 -glykoprotein (AAG) hos hiv-1-smittede pasienter resulterte i høyere binding av darunavir til plasma-AAG og derfor høyere plasmakonsentrasjoner.

Darunavir metaboliseres primært av CYP3A. 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 Accord tablett 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 α_1 -glykoprotein.

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Intravenøs utskillelse av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Spesielle grupper

Pediatrik populasjon

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

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

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

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

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

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

Eldre

Farmakokinetiske analyser av hiv-smittede pasienter i ulike aldersgrupper viste at darunavirs farmakokinetikk varierer lite hos pasienter i aldersintervallet (fra 18 til 75 år) vurdert hos hiv-infiserte pasienter (n=12, alder ≥ 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 mg/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, n=8) og moderat (Child-Pugh Class B, n=8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh Class A) og 100 % (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. Darunavir bør derfor brukes med forsiktighet. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på darunavirs farmakokinetikk er ikke undersøkt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Graviditet og postpartum

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

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

^a n=11 for AUC_{12h}

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg 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 mg/100 mg to ganger daglig under graviditetens andre trimester var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max}, AUC_{12h} og C_{min} henholdsvis 28 %, 26 % og 26 % lavere sammenlignet med postpartum, og under graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{max}, AUC_{12h} og C_{min} henholdsvis 18 % lavere, 16 % lavere og 2 % høyere sammenlignet med postpartum.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

klinisk eksponering ved anbefalt dose.

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

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

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

Darunavir ble evaluert for karsinogent potensiale ved administrering via oral sonde til mus og rotter i inntil 104 uker. Daglige doser på 150, 450 og 1000 mg/kg ble administrert til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg ble administrert til rotter. Doserelatert økning i insidensen av hepatocellulært adenom og karsinom ble observert hos både hanner og hunner i begge arter. Hos hannrotter ble thyreoidea follikkelcelleadenom påvist. Administrering av darunavir forårsaket ingen statistisk signifikant økning i insidensen av noen andre benigne eller maligne neoplasmer hos verken mus eller rotter.

Hepatocellulære- og thyreoideatumorer observert hos gnagere antas å være av begrenset relevans for mennesker. Gjentatt administrering av darunavir til rotter forårsaket induksjon av mikrosomale leverenzymene og økt eliminering av thyreoideahormoner. Dette predisponerer rotter, men ikke mennesker, for thyreoideaneoplasmer. Systemisk eksponering overfor darunavir (basert på AUC) ved de høyeste testede dosene var mellom 0,4 og 0,7 ganger (mus) og 0,7 og 1 gang (rotter) relativt til hva som ble observert ved anbefalte terapeutiske doser hos mennesker.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Intern fase

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K30
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri

Ekstern fase
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Darunavir Accord 600 mg filmdrasjerte tablett

Drasjering (oransje-1) består av:
Polyvinylalkohol
Makrogol
Titandioksid (E171)
Talkum
Paraoransje FCF-aluminiumslake (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelser:

Darunavir Accord 600 mg filmdrasjerte tablett
Én eller tre bokser med 60 tablett.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12365

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.04.2019
Dato for siste fornyelse: 13.08.2022

10. OPPDATERINGSDATO

04.03.2024