

 18. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Darunavir "Medical Valley", filmovertrukne tabletter 800 mg**

**0. D.SP.NR.**

30785

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Darunavir "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 800 mg darunavir (som darunavirpropylenglycolat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 151,88 mg lactosemonohydrat.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 111,1 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Mørkerød, ovalformet tablet, der er præget med "800" på den ene side og har følgende mål: Længde: 21,4 ± 0,2 mm, bredde: 10,8 ± 0,2 mm og tykkelse: 8,0 ± 0,4 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Darunavir "Medical Valley", administreret sammen med lavdosis-ritonavir, er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af patienter med human immundefektvirus (hiv-1)-infektion.

Darunavir "Medical Valley", co-administreret med cobicistat, er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af human immundefektvirus (hiv-1)-infektion hos voksne og unge (i alderen 12 år og opefter med en vægt på mindst 40 kg) (se pkt. 4.2).

Darunavir "Medical Valley" 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte passende behandlingsregimer til behandling af hiv-1-infektion hos voksne og pædiatriske patienter fra en alder af 3 år og en legemsvægt på mindst 40 kg:

* som ikke tidligere har fået antiretroviral behandling (ART-naive) (se pkt. 4.2).
* som er ART-erfarne uden mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs), og som har plasma hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 106 celler/l. I forbindelse med beslutningen om at påbegynde behandling med Darunavir "Medical Valley" hos sådanne ART-erfarne patienter bør brugen af darunavir vejledes af genotypebestemmelse (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal påbegyndes af en læge, der har erfaring med håndtering af hiv-infektion. Efter indledning af behandling med Darunavir "Medical Valley" skal patienterne rådgives om ikke at ændre doseringen eller lægemiddelformen eller stoppe med behandlingen undtagen efter aftale med lægen.

Interaktionsprofilen for darunavir afhænger af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Der kan derfor være forskellige kontraindikationer og anbefalinger for darunavir og samtidige lægemidler afhængigt af, om darunavir er boostet med ritonavir eller cobicistat (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5)

Dosering

Darunavir "Medical Valley" skal altid gives oralt med cobicistat eller lavdosis-ritonavir som en farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Produktresuméet for cobicistat eller ritonavir, som det måtte være relevant, skal derfor læses, inden behandling med Darunavir "Medical Valley" påbegyndes. Cobicistat er ikke indiceret til brug to gange dagligt eller til brug hos den pædiatriske population, som er under 12 år og vejer mindre end 40 kg.

Darunavir fås også som oral suspension til anvendelse hos patienter, der ikke kan synke darunavir-tabletter.

*ART-naive voksne patienter*

Den anbefalede dosis er 800 mg én gang dagligt taget sammen med cobicistat 150 mg én gang dagligt eller ritonavir 100 mg én gang dagligt i forbindelse med et måltid. Darunavir "Medical Valley" 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 800 mg én gang dagligt.

*ART-erfarne voksne patienter*

De anbefalede dosisregimer er som følger:

* Hos ART-erfarne patienter uden mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)\*, som har plasma hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 106 celler/l, (se pkt. 4.1), kan der anvendes et regime med 800 mg én gang dagligt sammen med cobicistat 150 mg én gang dagligt eller ritonavir 100 mg én gang dagligt i forbindelse med et måltid. Darunavir "Medical Valley" 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 800 mg én gang dagligt.
* Hos alle andre ART-erfarne patienter eller i tilfælde af, at der ikke foreligger en hiv-1-genotypebestemmelse, er det anbefalede behandlingsregime 600 mg to gange dagligt sammen med ritonavir 100 mg to gange dagligt i forbindelse med et måltid. Se produktresuméet for Darunavir "Medical Valley" 600 mg tabletter.

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

*ART-naive pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 40 kg)*

Den anbefalede dosis er 800 mg én gang dagligt sammen med ritonavir 100 mg én gang dagligt i forbindelse med et måltid eller 800 mg én gang dagligt sammen med cobicistat 150 mg én gang dagligt i forbindelse med et måltid (hos unge patienter i alderen 12 år og opefter). Darunavir "Medical Valley" 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 800 mg én gang dagligt. Dosis af cobicistat til administration sammen med darunavir hos børn under 12 år er ikke blevet fastlagt.

*ART-erfarne pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 40 kg)*

Dosis af cobicistat til administration sammen med darunavir hos børn under 12 år er ikke blevet fastlagt.

De anbefalede dosisregimer er som følger:

* Hos ART-erfarne patienter uden DRV-RAMs\*, som har plasma-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 106 celler/l (se pkt. 4.1), kan der anvendes et regime på 800 mg én gang dagligt sammen med ritonavir 100 mg én gang dagligt i forbindelse med et måltid eller 800 mg én gang dagligt sammen med cobicistat 150 mg én gang dagligt i forbindelse med et måltid (hos unge patienter i alderen 12 år og opefter). Darunavir "Medical Valley" 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 800 mg én gang dagligt. Dosis af cobicistat til administration sammen med Darunavir "Medical Valley" hos børn under 12 år er ikke blevet fastlagt.
* Hos alle andre ART-erfarne patienter eller i tilfælde af, at der ikke foreligger en hiv-1-genotypebestemmelse, er det anbefalede behandlingsregime beskrevet i produktresuméet for Darunavir "Medical Valley" 600 mg tabletter.

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

*Rådgivning om glemte doser*

Hvis en daglig dosis af Darunavir "Medical Valley" og/eller cobicistat eller ritonavir glemmes i op til 12 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal patienterne informeres om snarest muligt at tage den ordinerede dosis darunavir og cobicistat eller ritonavir sammen med et måltid. Hvis det opdages senere end 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige behandlingsplan.

Denne vejledning er baseret på halveringstiden for darunavir ved tilstedeværelse af cobicistat eller ritonavir og på det anbefalede dosisinterval på ca. 24 timer.

Hvis patienten kaster op inden for 4 timer efter at have taget lægemidlet, skal patienten tage en ny dosis af Darunavir "Medical Valley" med cobicistat eller ritonavir snarest muligt i forbindelse med et måltid. Hvis patienten kaster op mere end 4 timer efter at have taget lægemidlet, skal patienten ikke tage en ny dosis af Darunavir "Medical Valley" med cobicistat eller ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Særlige populationer

*Ældre*

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om denne population, og darunavir skal derfor anvendes med forsigtighed til denne aldersgruppe (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Darunavir metaboliseres i leveren. Dosisjustering anbefales ikke til patienter med mild (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion. Dog skal darunavir anvendes med forsigtighed til disse patienter. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Svær lever­funktionsnedsættelse kan medføre et øget niveau af darunavir og en forværring af stoffets sikkerhedsprofil. Darunavir må derfor ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af darunavir/ritonavir er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). Cobicistat er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialyse, og der kan derfor ikke gives nogen anbefaling vedrørende brug af darunavir/cobicistat til disse patienter.

Cobicistat hæmmer den tubulære sekretion af kreatinin og kan forårsage mindre stigninger i serumkreatinin og mindre fald i kreatinin-clearance. Brugen af kreatinin-clearance til vurdering af renal elimineringsevne kan således være misvisende. Administration af cobicistat som farmakokinetisk forstærker af darunavir må derfor ikke indledes hos patienter med kreatinin-clearance under 70 ml/min, hvis samtidigt administrerede stoffer kræver dosisjustering baseret på kreatinin-clearance, f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipovoxil.

For oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

*Pædiatrisk population*

Darunavir "Medical Valley" bør ikke anvendes til børn

* under 3 år (af sikkerhedsmæssige grunde (se pkt. 4.4 og 5.3)) eller
* med en legemsvægt under 15 kg, da doseringen til denne population ikke er fastlagt hos tilstrækkeligt mange patienter (se pkt. 5.1)

Darunavir "Medical Valley" taget med cobicistat bør ikke anvendes til børn i alderen 3 til 11 år, som vejer < 40 kg, da doseringen af cobicistat til disse børn ikke er fastlagt (se pkt. 4.4 og 5.3).

Darunavir "Medical Valley" tabletter på 800 mg er ikke egnet til denne patientgruppe. Andre formuleringer er tilgængelige.

*Graviditet og post partum*

Dosisjustering af darunavir/ritonavir er ikke nødvendig under graviditet og post partum. Darunavir "Medical Valley"/ritonavir bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

Behandling med darunavir/cobicistat 800/150 mg under graviditet fører til lav eksponering for darunavir (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med Darunavir "Medical Valley"/cobicistat bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med Darunavir "Medical Valley"/cobicistat, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6). Darunavir "Medical Valley"/ritonavir kan overvejes som et alternativ.

Administration

Patienterne bør vejledes i at tage Darunavir "Medical Valley" sammen med cobicistat eller lavdosis-ritonavir inden for 30 minutter efter indtagelse af et måltid. Måltidets sammensætning påvirker ikke eksponeringen for darunavir (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svært (Child-Pugh-klasse C) nedsat leverfunktion.

Samtidig behandling med et eller flere af følgende lægemidler på grund af den forventede reduktion af plasmakoncentrationen af darunavir, ritonavir og cobicistat og potentialet for tab af terapeutisk effekt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gælder for darunavir boostet med enten ritonavir eller cobicistat:

* Kombinationsproduktet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).
* De potente CYP3A-induktorer såsom rifampicin og naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*). Samtidig administration forventes at reducere plasmakoncentrationen af darunavir, ritonavir og cobicistat, hvilket kan medføre tab af terapeutisk effekt og mulig resistensudvikling (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gælder for darunavir boostet med cobicistat, men ikke hvis darunavir er boostet med ritonavir:

* Darunavir boostet med cobicistat er mere følsomt for CYP3A-induktion end darunavir boostet med ritonavir. Samtidig anvendelse af potente CYP3A-induktorer er kontraindiceret, eftersom disse kan reducere eksponeringen for cobicistat og darunavir med efterfølgende tab af terapeutisk effekt.

Potente CYP3A-induktorer omfatter f.eks. carbamazepin, phenobarbital og phenytoin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Darunavir boostet med enten ritonavir eller cobicistat hæmmer eliminationen af aktive stoffer, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, hvilket medfører forhøjet eksponering for det samtidigt administrerede lægemiddel. Derfor er samtidig behandling med lægemidler, der ved forhøjet plasmakoncentration sættes i forbindelse med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, kontraindiceret (gælder for darunavir boostet med enten ritonavir eller cobicistat). Disse aktive stoffer omfatter f.eks.:

* alfuzosin
* amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
* astemizol, terfenadin
* colchicin ved anvendelse til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (middel mod urinsyregigt) (se pkt. 4.5)
* sekalealkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
* elbasvir/grazoprevir
* cisaprid
* dapoxetin
* domperidon
* naloxegol
* lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
* triazolam, midazolam administreret oralt (om forsigtighed ved parenteral administration af midazolam, se pkt. 4.5)
* sildenafil - ved behandling af pulmonal arteriel hypertension, avanafil
* simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
* ticagrelor (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Regelmæssig kontrol af virologisk respons anbefales. Ved manglende eller tab af virologisk respons bør patienten testes for resistens.

Darunavir "Medical Valley" 800 mg skal altid gives oralt sammen med cobicistat eller lavdosis-ritonavir som farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.2).

Produktresuméet for cobicistat eller ritonavir, som det måtte være relevant, skal derfor læses, inden behandling med Darunavir "Medical Valley" påbegyndes.

Forhøjelse af dosis af ritonavir i forhold til den anbefalede dosis i pkt. 4.2 påvirkede ikke koncentrationen af darunavir i signifikant grad. Det frarådes at ændre dosis af cobicistat eller ritonavir.

Darunavir bindes hovedsageligt til surt α1-glykoprotein. Denne proteinbinding er koncentrationsafhængig, hvilket indicerer, at bindingskapaciteten mættes. Derfor kan fortrængning af lægemidler, der i udstrakt grad bindes til surt α1-glykoprotein, ikke udelukkes (se pkt. 4.5).

ART-erfarne patienter – dosering én gang dagligt

Darunavir "Medical Valley" anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis-ritonavir én gang dagligt til ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml eller CD4+-celletal < 100 x 106 celler/l (se pkt. 4.2). Kombinationer med andre optimerede baggrundsregimer (OBR'er) end ≥ 2 NRTI’er er ikke undersøgt hos denne population. Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1-subtyper end subtype B (se pkt. 5.1)

Pædiatrisk population

Darunavir "Medical Valley" anbefales ikke til brug til pædiatriske patienter under 3 år eller med en legemsvægt under 15 kg (se pkt. 4.2 og 5.3).

Graviditet

Darunavir "Medical Valley"/ritonavir bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko.

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af gravide kvinder, som kræver samtidig medicinsk behandling, der kan medføre en yderligere nedsat eksponering for darunavir (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det er påvist, at behandling med darunavir/cobicistat 800/150 mg én gang daglig i det andet og tredje trimester fører til lav eksponering for darunavir med en reduktion i værdierne for Cmin på ca. 90 % (se pkt. 5.2). Værdierne for cobicistat falder og giver muligvis ikke tilstrækkelig boostning. Den betydelige reduktion i eksponeringen for darunavir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Behandling med Darunavir "Medical Valley"/cobicistat bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med Darunavir "Medical Valley"/cobicistat, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6). Som alternativ kan det overvejes at administrere Darunavir "Medical Valley" sammen med en lav dosis af ritonavir.

Ældre

Da der kun foreligger begrænsede oplysninger om brug af darunavir til patienter over 65 år, skal der udvises forsigtighed ved administration af darunavir til ældre patienter, hos hvem der skal tages højde for den højere forekomst af nedsat leverfunktion, samtidige sygdomme og andre behandlinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlige hudreaktioner

I løbet af det kliniske udviklingsprogram for darunavir/ritonavir (N=3.063) rapporteredes alvorlige hudreaktioner, som kunne være ledsaget af feber og/eller forhøjede aminotransferaser, hos 0,4 % af patienterne. DRESS (hududslæt med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapporteret i sjældne tilfælde (< 0,1 %), og efter markedsføringen er toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose blevet rapporteret. Ved symptomer på alvorlige hudreaktioner skal Darunavir "Medical Valley" straks seponeres. Disse reaktioner kan omfatte, men er ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af feber, almen utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blæredannelse, mundsår, konjunktivitis, hepatitis og/eller eosinofili.

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfarne patienter, der blev behandlet med darunavir/ritonavir + raltegravir, end hos patienter, der fik darunavir/ritonavir uden raltegravir eller raltegravir uden darunavir (se pkt. 4.8).

Darunavir indeholder en sulfonamid-del. Darunavir "Medical Valley" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt sulfonamidallergi.

Hepatotoksicitet

Lægemiddelinduceret hepatitis (f.eks. akut hepatitis, cytolytisk hepatitis) er blevet rapporteret efter anvendelse af darunavir. Under det kliniske udviklingsprogram med darunavir/ritonavir (N=3.063) rapporteredes hepatitis hos 0,5 % af patienterne, der fik antiretroviral kombinationsbehandling med darunavir/ritonavir. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis B eller C, har en øget risiko for at få leverfunktionsanomalier, hvilket kan omfatte alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der til den relevante produktinformation for disse lægemidler.

Relevante laboratorieundersøgelser bør udføres før indledning af behandling med Darunavir "Medical Valley" anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis-ritonavir, og patienterne bør monitoreres under behandlingen. Monitorering for forhøjet ASAT/ALAT bør overvejes hos patienter med underliggende kronisk hepatitis eller cirrose eller hos patienter, som havde forhøjede aminotransferaser før behandlingen – specielt i de første mange måneders behandling med Darunavir "Medical Valley" anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis-ritonavir.

Ved nye tilfælde eller forværring af leverdysfunktion (med klinisk signifikant forhøjelse af leverenzymer og/eller symptomer såsom træthed, anoreksi, kvalme, gulsot, mørkfarvning af urin, ømhed over leveren, hepatomegali) hos patienter, der anvender Darunavir "Medical Valley" i kombination med cobicistat eller lavdosis-ritonavir, bør det overvejes omgående at seponere eller afbryde behandlingen.

Patienter med co-eksisterende tilstande

*Nedsat leverfunktion*

Sikkerheden og virkningen af darunavir er ikke blevet fastslået hos patienter med alvorlige underliggende leversygdomme, og Darunavir "Medical Valley" er derfor kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. På grund af en stigning i plasmakoncentrationen af ubundet Darunavir "Medical Valley" bør darunavir anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt med særlige forsigtighedsregler eller dosisjusteringer af darunavir/ritonavir hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da darunavir og ritonavir i høj grad binder sig til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at de vil blive fjernet i signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Derfor er det ikke nødvendigt med særlige forsigtighedsregler eller dosisjusteringer hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Cobicistat er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialyse, og der kan derfor ikke gives nogen anbefaling vedrørende brug af darunavir/cobicistat til disse patienter (se pkt. 4.2).

Cobicistat reducerer den estimerede kreatinin-clearance på grund af hæmning af den tubulære kreatinin-sekretion. Der skal tages højde for dette, hvis darunavir med cobicistat administreres til patienter, hvor den estimerede kreatinin-clearance benyttes til dosisjustering af samtidigt administrerede lægemidler (se pkt. 4.2 og produktresuméet for cobicistat).

Der foreligger i øjeblikket utilstrækkelige data til at afgøre, om samtidig administration af tenofovirdisoproxil og cobicistat er forbundet med en større risiko for nyre-relaterede bivirkninger sammenlignet med regimer, som inkluderer tenofovirdisoproxil­ uden cobicistat.

*Patienter med hæmofili*

Der har været rapporter om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose, hos patienter med type A- og B-hæmofili, der behandles med PI’er (proteasehæmmere). Hos nogle patienter blev der givet supplerende faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsatte behandlingen med PI’er eller blev genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng har været foreslået, selvom virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Patienter med hæmofili skal derfor oplyses om muligheden for øget blødningstendens.

*Vægt og metaboliske parametre*

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Lipidforstyrrelser skal behandles som klinisk indiceret.

Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidbehandling, alkoholforbrug, alvorlig immunsuppression, højt BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterne skal rådes til at søge lægelig rådgivning, hvis de oplever ømhed og smerter i led, stivhed i led eller bevægelsesbesvær.

Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller resterende opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første uger eller måneder efter påbegyndelse af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus-retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kendt som *Pneumocystis carinii*). Et hvilket som helst inflammatorisk symptom skal vurderes, og behandling påbegyndes ved behov. Derudover er der observeret reaktivering af herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med darunavir co-administreret med lavdosis-ritonavir.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Den rapporterede tid til udbrud er imidlertid mere variabel, og disse hændelser kan forekomme mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.8).

Interaktioner med lægemidler

Der er gennemført adskillige interaktionsstudier med doser af darunavir, der er lavere end den anbefalede dosis. Virkningen på co-administrerede lægemidler er derfor muligvis undervurderet, og klinisk sikkerhedsmonitorering kan være indiceret. For fuldstændig information om interaktioner med andre lægemidler, se pkt. 4.5.

*Farmakokinetisk forstærker og samtidige lægemidler*

Darunavir har forskellige interaktionsprofiler afhængigt af, om stoffet boostes med ritonavir eller cobicistat:

* Darunavir boostet med cobicistat er mere følsomt over for CYP3A-induktion: samtidig brug af darunavir/cobicistat og potente CYP3A-induktorer er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3), og brug samtidig med svage til moderate CYP3A-induktorer kan ikke anbefales (se pkt. 4.5). Brug af darunavir/ritonavir og darunavir/cobicistat samtidig med potente CYP3A-induktorer såsom lopinavir/ritonavir, rifampicin og naturlægemidler, der indeholder perikon, *Hypericum perforatum*, er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
* Til forskel fra ritonavir har cobicistat ingen inducerende effekt på enzymer eller transportproteiner (se pkt. 4.5). Hvis den farmakokinetiske forstærker ændres fra ritonavir til cobicistat, skal der udvises forsigtighed i de første to uger af behandlingen med darunavir/cobicistat, især hvis doser af samtidigt administrerede lægemidler er blevet titreret eller justeret under brugen af ritonavir som farmakoforstærker. Dosisreduktion af det samtidigt administrerede lægemiddel kan være påkrævet i disse tilfælde.

Efavirenz i kombination med boostet Darunavir "Medical Valley" kan medføre suboptimal darunavir-Cmin. Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med Darunavir "Medical Valley", bør der anvendes et regime med Darunavir "Medical Valley"/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt. Se produktresuméet for Darunavir "Medical Valley" 600 mg tabletter (se pkt. 4.5).

Der er indberettet livstruende og letale lægemiddelinteraktioner hos patienter, der blev behandlet med colchicin og stærke CYP3A- og P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere (se pkt. 4.3 og 4.5).

Darunavir "Medical Valley" tabletter indeholder Sunset Yellow FCF Aluminum Lake (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

Darunavir "Medical Valley" 800 mg tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Darunavir "Medical Valley" 800 mg tabletter indeholder 111,1 mg propylenglycol pr. filmovertrukket tablet. Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsprofilen for darunavir kan være forskellig afhængigt af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Anbefalingerne for samtidig brug af darunavir og andre lægemidler kan derfor variere afhængigt af, om darunavir boostes med ritonavir eller cobicistat (se pkt. 4.3 og 4.4), og der skal ligeledes udvises forsigtighed i den første tid af behandlingen, hvis den farmakokinetiske forstærker ændres fra ritonavir til cobicistat (se pkt. 4.4).

**Lægemidler, som påvirker darunavireksponering (ritonavir som farmakoforstærker)**

Darunavir og ritonavir metaboliseres via CYP3A. Lægemidler, som inducerer CYP3A-aktivitet, må forventes at øge darunavir- og ritonavir-clearance, hvilket ville forårsage reducerede plasmakoncentrationer af disse stoffer og dermed af darunavir med deraf følgende tab af terapeutisk effekt og mulig resistensudvikling (se pkt. 4.3 og 4.4). CYP3A-induktorer, som er kontraindiceret, omfatter f.eks. rifampicin, perikon og lopinavir.

Co-administration af darunavir og ritonavir med andre lægemidler, som hæmmer CYP3A, kan nedsætte darunavir- og ritonavir-clearance, hvilket kan medføre øgede plasmakoncentrationer af darunavir og ritonavir. Co-administration med potente CYP3A4-hæmmere kan ikke anbefales, og forsigtighed er påkrævet. Disse interaktioner er beskrevet i nedenstående interaktionstabel (f.eks. indinavir, azolantimykotika som clotrimazol).

**Lægemidler, som påvirker darunavireksponering (cobicistat som farmakoforstærker)**

Darunavir og cobicistat metaboliseres via CYP3A, og co-administration med CYP3A-induktorer kan derfor medføre subterapeutisk plasmaeksponering for darunavir. Darunavir boostet med cobicistat er mere følsomt for CYP3A-induktion end darunavir boostet med ritonavir. Co-administration af darunavir/cobicistat med lægemidler, som er potente induktorer af CYP3A (f.eks. perikon, rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Co-administration af darunavir/cobicistat med svage til moderate CYP3A-induktorer (f.eks. efavirenz, etravirin, nevirapin, fluticason og bosentan) frarådes (se interaktionstabel nedenfor).

Ved administration sammen med potente CYP3A4-hæmmere gælder de samme anbefalinger uafhængigt af, om darunavir er boostet med ritonavir eller med cobicistat (se afsnittet ovenfor).

**Lægemidler, som kan blive påvirket af darunavir boostet med ritonavir**

Darunavir og ritonavir er hæmmere af CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Co-administration af darunavir/ritonavir med lægemidler, der især metaboliseres af CYP3A og/eller CYP2D6 eller transporteres af P-gp, kan forårsage øget systemisk eksponering for sådanne lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge både deres terapeutiske virkning og bivirkninger.

Darunavir co-administreret med lavdosis-ritonavir må ikke kombineres med lægemidler, der er meget afhængige af CYP3A i forbindelse med clearance, og for hvilke øget systemisk eksponering er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser (snævert terapeutisk indeks) (se pkt. 4.3).

Co-administration af boostet darunavir med lægemidler, der har aktive metabolitter dannet af CYP3A, kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af disse aktive metabolitter, hvilket potentielt kan føre til tab af deres terapeutiske virkning (se interaktionstabellen nedenfor).

Den samlede farmakokinetisk forstærkende effekt af ritonavir medførte en ca. 14-foldig stigning i den systemiske eksponering for darunavir ved administration af en oral enkeltdosis darunavir på 600 mg i kombination med ritonavir 100 mg to gange dagligt. Derfor må darunavir kun anvendes i kombination med en farmakokinetisk forstærker (se pkt. 4.4 og 5.2).

I et klinisk studie, hvor der blev anvendt flere forskellige lægemidler, der metaboliseres af cytochrom CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, blev der set en stigning i CYP2C9- og CYP2C19-aktiviteten og en hæmning af CYP2D6-aktiviteten ved tilstedeværelse af darunavir/ritonavir. Dette kan skyldes tilstedeværelsen af lavdosis-ritonavir. Co-administration af darunavir og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2D6 (såsom flecainid, propafenon, metoprolol), kan resultere i en øget plasmakoncentration af disse lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Co-administration af darunavir og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin) og CYP2C19 (såsom methadon), kan resultere i nedsat systemisk eksponering for disse lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Selvom effekten på CYP2C8 kun er blevet undersøgt *in vitro*, kan co-administration af darunavir og ritonavir og lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C8 (såsom paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid), resultere i nedsat systemisk eksponering for disse lægemidler, hvilket kan nedsætte eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Ritonavir hæmmer transportørerne P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3, og co-administration med substrater for disse transportører kan medføre øgede plasmakoncentrationer af disse stoffer (f.eks. dabigatranetexilat, digoxin, statiner og bosentan - se interaktionstabellen nedenfor).

**Lægemidler, som kan blive påvirket af darunavir boostet med cobicistat**

Anbefalingerne for darunavir boostet med ritonavir svarer til anbefalingerne for darunavir boostet med cobicistat, hvad angår substrater for CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3 (se kontraindikationer og anbefalinger i ovenstående afsnit). Cobicistat 150 mg givet sammen med darunavir 800 mg én gang dagligt forstærker darunavirs farmakokinetiske parametre på omtrent samme måde som ritonavir (se pkt. 5.2).

Til forskel fra ritonavir inducerer cobicistat ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. For yderligere oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Interaktionstabel

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Adskillige af interaktionsstudierne (markeret med # i tabellen nedenfor) er gennemført med doser af darunavir, der er lavere end den anbefalede dosis, eller med et andet doseringsregime (se pkt. 4.2). Effekten på co-administrerede lægemidler er derfor muligvis undervurderet, og klinisk sikkerhedsmonitorering kan være indiceret.

Interaktionsprofilen for darunavir afhænger af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Der kan derfor være forskellige anbefalinger for darunavir og samtidige lægemidler afhængigt af, om darunavir er boostet med ritonavir eller cobicistat. Ingen af de interaktionsstudier, som præsenteres i tabellen, er blevet udført med darunavir boostet med cobicistat.

Der gælder de samme anbefalinger, medmindre andet specifikt er angivet. For yderligere oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Interaktioner mellem darunavir/ritonavir og antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler er opført i tabellen nedenfor. Retningen af pilen ud for hver farmakokinetisk parameter er baseret på 90 % konfidensintervallet for den geometriske middelværdi værende inden for (↔), under (↓) eller over (↑) 80-125 % intervallet (ikke fastsat (not determined) som "ND").

I nedenstående tabel er den specifikke farmakokinetiske forstærker angivet, når anbefalingerne er forskellige.

Når anbefalingen er den samme for darunavir, uanset om det co-administreres med en lav dosis ritonavir eller cobicistat, anvendes termen "boostet darunavir".

Listen nedenfor med eksempler på lægemiddelinteraktioner er ikke fyldestgørende. Derfor skal mærkningen af hvert lægemiddel, som administreres sammen med Darunavir "Medical Valley", gennemgås for information relateret til metabolismevejen, interaktionsmekanismerne, potentielle risici og konkrete forholdsregler, som skal tages i forbindelse med co-administration.

|  |
| --- |
| **INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER** |
| **Eksempler på lægemidler efter****terapeutisk område** | **Interaktioner****Geometrisk middelændring (%)** | **Anbefalinger vedrørende co-administration** |
| **ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV** |
| ***Integrasehæmmere*** |
| Dolutegravir | dolutegravir AUC ↓ 22 %dolutegravir C24h ↓ 38 %dolutegravir Cmax ↓ 11 %darunavir ↔\*\* Ved brug af historiske farmakokinetiske data på tværs af studier. | Boostet darunavir og dolutegravir kan bruges uden dosisjustering. |
| Raltegravir | Nogle kliniske studier tyder på, at raltegravir kan forårsage et beskedent fald i plasmakoncentrationen af darunavir. | For nuværende tyder det ikke på, at raltegravirs indvirkning på plasmakoncentrationen af darunavir er af klinisk relevans. Boostet darunavir og raltegravir kan administreres uden dosisjustering. |
| ***Nukleosid-revers–transkriptase-hæmmere (NRTI'er)*** |
| Didanosin400 mg én gang daglig | didanosin AUC ↓ 9 %didanosin Cmin NDdidanosin Cmax ↓ 16 %darunavir AUC ↔darunavir Cmin ↔darunavir Cmax ↔ | Boostet darunavir og didanosin kan administreres uden dosisjusteringer.Didanosin skal administreres på tom mave, således at det bliver administreret 1 time før eller 2 timer efter boostet darunavir taget sammen med føde. |
| Tenofovirdisoproxil 245 mg én gang dagligt | tenofovir AUC ↑ 22 %tenofovir Cmin ↑ 37 %tenofovir Cmax ↑ 24 %#darunavir AUC ↑ 21 %#darunavir Cmin ↑ 24 %#darunavir Cmax ↑ 16 %(↑ tenofovir fra effekten på MDR-1-transport i de renale tubuli) | Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, når boostet darunavir gives i kombination med tenofovirdisoproxil, især hos patienter med underliggende systemisk eller renal sygdom eller hos patienter, der tager nefrotoksiske midler.Darunavir co-administreret med cobicistat reducerer kreatininclearance. Se pkt. 4.4, hvis kreatininclearance benyttes ved dosisjustering af tenofovir disoproxil. |
| Emtricitabin/tenofoviralafenamid | Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑  | Den anbefalede dosis emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang dagligt, når det anvendes med boostet Darunavir "Medical Valley" |
| AbacavirEmtricitabinLamivudinStavudinZidovudin | Ikke undersøgt. På baggrund af de forskellige eliminationsveje for de andre NRTI’er zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, der primært udskilles via nyrerne, og abacavir, som ikke metaboliseres via CYP450, forventes der ikke nogen lægemiddelinteraktioner for disse lægemidler og boostet darunavir. | Boostet darunavir kan administreres sammen med disse NRTI’er uden dosisjusteringer.Darunavir co-administreret med cobicistat reducerer kreatininclearance. Se pkt. 4.4, hvis kreatininclearance benyttes ved dosisjustering af emtricitabin eller lamivudin. |
| ***Non-nukleosid-revers–transkriptase-hæmmere (NNRTI'er)*** |
| Efavirenz600 mg én gang dagligt | efavirenz AUC ↑ 21 %efavirenz Cmin ↑ 17 %efavirenz Cmax ↑ 15 %#darunavir AUC ↓ 13 %#darunavir Cmin ↓ 31 %#darunavir Cmax ↓ 15 %(↑ efavirenz fra CYP3A-hæmning)(↓ darunavir fra CYP3A-induktion) | Klinisk monitorering for centralnervesystemstoksicitet i forbindelse med øget eksponering for efavirenz kan være indiceret, når darunavir administreret sammen med lavdosis-ritonavir gives i kombination med efavirenz.Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg én gang dagligt kan medføre suboptimal darunavir-Cmin. Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med darunavir/ritonavir, bør regimet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt anvendes (se pkt. 4.4).Co-administration med darunavir co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). |
| Etravirin100 mg to gange dagligt | etravirin AUC ↓ 37 %etravirin Cmin ↓ 49 %etravirin Cmax ↓ 32 %darunavir AUC ↑ 15 %darunavir Cmin ↔darunavir Cmax ↔ | Darunavir kan administreres sammen med lavdosis-ritonavir og etravirin 200 mg to gange dagligt uden dosisjusteringer.Co-administration med darunavir co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). |
| Nevirapin200 mg to gange dagligt | nevirapin AUC ↑ 27 %nevirapin Cmin ↑ 47 %nevirapin Cmax ↑ 18 %#darunavir: koncentrationerne var i overensstemmelse med historiske data(↑ nevirapin fra CYP3A-hæmning) | Darunavir kan administreres sammen med lavdosis-ritonavir og nevirapin uden dosisjusteringer.Co-administration med darunavir co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). |
| Rilpivirin150 mg én gang dagligt | rilpivirin AUC ↑ 130 %rilpivirin Cmin ↑ 178 %rilpivirin Cmax ↑ 79 %darunavir AUC ↔darunavir Cmin ↓ 11 %darunavir Cmax ↔ | Boostet darunavir og rilpivirin kan administreres uden dosisjusteringer. |
| ***HIV-proteasehæmmere (PI’er) – uden yderligere co-administration af lavdosis-ritonavir†*** |
| Atazanavir300 mg én gang dagligt | atazanavir AUC ↔atazanavir Cmin ↑ 52 %atazanavir Cmax ↓ 11 %#darunavir AUC ↔#darunavir Cmin ↔#darunavir Cmax ↔Atazanavir: sammenligning afatazanavir/ritonavir 300/100 mg én gang dagligt vs. atazanavir 300 mg én gang dagligt i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt.Darunavir: sammenligning afdarunavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt i kombination med atazanavir 300 mg én gang dagligt. | Darunavir kan administreres sammen med lavdosis-ritonavir og atazanavir uden dosisjusteringer.Darunavir co-administreret medcobicistat bør ikke anvendes ikombination med et andet antiretroviralt middel, som kræverfarmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5). |
| Indinavir800 mg to gange dagligt | indinavir AUC ↑ 23 %indinavir Cmin ↑ 125 %indinavir Cmax ↔#darunavir AUC ↑ 24 %#darunavir Cmin ↑ 44 %#darunavir Cmax ↑ 11 %Indinavir: sammenligning af indinavir/ritonavir 800/100 mg to gange dagligt vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to gange dagligt.Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg to gange dagligt. | Ved kombination af indinavir og darunavir administreret sammen med lavdosis-ritonavir kan dosisjustering af indinavir fra 800 mg to gange dagligt til 600 mg to gange daglig være nødvendig pga. intolerans.Darunavir co-administreret med cobicistat bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt middel, som kræver farmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5). |
| Saquinavir1.000 mg to gange dagligt | #darunavir AUC ↓ 26 %#darunavir Cmin ↓ 42 %#darunavir Cmax ↓ 17 %saquinavir AUC ↓ 6 %saquinavir Cmin ↓ 18 %saquinavir Cmax ↓ 6 %Saquinavir: sammenligning af saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg to gange dagligt vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg to gange dagligt Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg to gange daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med saquinavir 1.000 mg to gange dagligt. | Det anbefales ikke at kombinere saquinavir med darunavir administreret sammen med lavdosis-ritonavir.Darunavir co-administreret med cobicistat bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt middel, som kræver farmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5). |
| ***HIV-proteasehæmmere (PI’er) – med co-administration af lavdosis-ritonavir†*** |
| Lopinavir/ritonavir400/100 mg to gange dagligtLopinavir/ritonavir533/133,3 mg to gange dagligt | lopinavir AUC ↑ 9 %lopinavir Cmin ↑ 23 %lopinavir Cmax ↓ 2 %darunavir AUC ↓ 38 %‡darunavir Cmin ↓ 51 %‡darunavir Cmax ↓ 21 %‡lopinavir AUC ↔lopinavir Cmin ↑ 13 %lopinavir Cmax ↑ 11 %darunavir AUC ↓ 41 %darunavir Cmin ↓ 55 %darunavir Cmax ↓ 21 %‡ baseret på ikke-dosisnormaliserede værdier | På grund af et fald i eksponeringen (AUC) for darunavir på 40 % er de rette doser af kombinationen ikke blevet fastlagt. Derfor er samtidig brug af kombinationsproduktet lopinavir/ritonavir og boostet darunavir kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **CCR5-HÆMMER** |
| Maraviroc150 mg to gange dagligt | maraviroc AUC ↑ 305 %maraviroc Cmin NDmaraviroc Cmax ↑ 129 %darunavir- og ritonavirkoncentrationerne er i overensstemmelse med de historiske data. | Maraviroc-dosis skal være 150 mg to gange dagligt, når det administreres sammen med boostet darunavir. |
| **Alfa1-RECEPTOR-ANTAGONISTER** |
| Alfuzosin | Baseret på teoretiske overvejelser forventes darunavir at øge plasmakoncentrationerne af alfuzosin. (CYP3A-hæmning). | Samtidig administration af boostet darunavir og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **ANÆSTETIKA** |
| Alfentanil | Ikke undersøgt. Alfentanil metaboliseres via CYP3A og kan dermed hæmmes af boostet darunavir. | Samtidig brug af boostet darunavir kan nødvendiggøre nedsættelse af alfentanildosis og kræver monitorering for risici i forbindelse med forlænget eller forsinket respirationsdepression. |
| **MIDLER MOD ANGINA PECTORIS/ANTIARYTMIKA** |
| DisopyramidFlecainidLidocain (systemisk)MexiletinPropafenonAmiodaronBepridilDronedaronIvabradinKinidinRanolazin | Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antiarytmika (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning). | Der skal udvises forsigtighed, og om muligt anbefales monitorering af den terapeutiske koncentration af disse antiarytmika ved co-administration af boostet darunavir.Co-administration af boostet darunavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Digoxin0,4 mg enkeltdosis | digoxin AUC ↑ 61 %digoxin Cmin NDdigoxin Cmax ↑ 29 %(↑ digoxin fra en sandsynlig hæmning af P-gp (P-glykoprotein)) | Da digoxin har et snævert terapeutisk indeks, anbefales det at starte med at udskrive den laveste mulige dosis digoxin, hvis der skal gives digoxin til patienter i behandling med boostet darunavir. Dosis af digoxin skal titreres forsigtigt for at opnå den ønskede kliniske effekt samtidig med, at patientens generelle kliniske tilstand vurderes. |
| **ANTIBIOTIKA** |
| Clarithromycin500 mg to gange dagligt | clarithromycin AUC ↑ 57 %clarithromycin Cmin ↑ 174 %clarithromycin Cmax ↑ 26 %#darunavir AUC ↓ 13 %#darunavir Cmin ↑ 1 %#darunavir Cmax ↓ 17 %14-OH-clathromycin-koncentrationerne var ikke målbare ved kombination med darunavir/ritonavir.(↑ clarithromycin fra CYP3A-hæmning og mulig P-gp-hæmning (P-glykoprotein)) | Der skal udvises forsigtighed, når clarithromycin kombineres med boostet darunavir.For patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for clarithromycin for oplysninger om den anbefalede dosis. |
| **ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER** |
| ApixabanRivaroxaban | Ikke undersøgt. Co-administration af boostet darunavir med disse antikoagulantia kan øge koncentrationen af antikoagulanset (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning) | Brug af boostet darunavir sammen med et direkte oralt antikoagulans (DOAK), der metaboliseres af CYP3A4 og transporteres af P-gp frarådes, da det kan medføre en øget blødningsrisiko. |
| Dabigatran etexilatEdoxaban | dabigatranetexilat (150 mg):darunavir/ritonavir 800/100 mgenkeltdosis:dabigatran AUC ↑ 72 %dabigatran Cmax ↑ 64 %darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt:dabigatran AUC ↑ 18 %dabigatran Cmax ↑ 22 %darunavir/cobicistat 800/150 mgenkeltdosis:dabigatran AUC ↑ 164 %dabigatran Cmax ↑ 164 %darunavir/cobicistat 800/150 mg én gang dagligt:dabigatran AUC ↑ 88 %dabigatran Cmax ↑ 99 % | Darunavir/ritonavir:Klinisk monitorering og/eller dosisreduktion af DOAK’et skal overvejes ved co-administration af Darunavir ”Medical Valley”/ritonavir og et DOAK, som transporteres af P-gp, men som ikke metaboliseres af CYP3A4, herunder dabigatranetexilat og edoxaban.Darunavir/cobicistat:Klinisk monitorering og dosisreduktion er påkrævet ved co-administration af Darunavir ”Medical Valley”/cobicistat og et DOAK, der transporteres af P-gp, men som ikke metaboliseres af CYP3A4, herunder dabigatranetexilat og edoxaban. |
| Ticagrelor | Baseret på teoretiske overvejelser kan co-administration af boostet Darunavir ”Medical Valley” med ticagrelor øge koncentrationen af ticagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoprotein-hæmning). | Samtidig administration af boostet Darunavir "Medical Valley" med dabigatran eller ticagrelor er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Clopidogrel | Ikke undersøgt. Co-administration af clopidogrel med boostet Darunavir "Medical Valley" forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af clopidogrels aktive metabolit, hvilket kan reducere clopidogrels trombocythæmmende aktivitet. | Co-administration af clopidogrel med boostet Darunavir "Medical Valley" frarådes.Det anbefales at bruge andre trombocythæmmende midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller -induktion (f.eks. prasugrel). |
| Warfarin | Ikke undersøgt. Warfarinkoncentrationen kan blive påvirket ved samtidig administration af boostet darunavir. | Det anbefales at monitorere INR (international normaliseret ratio), når warfarin kombineres med boostet darunavir. |
| **ANTIEPILEPTIKA** |
| PhenobarbitalPhenytoin | Ikke undersøgt. Phenobarbital og phenytoin forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og dets farmakoforstærker (induktion af CYP450-enzymer). | Darunavir administreret sammen med lavdosis-ritonavir bør ikke anvendes i kombination med disse lægemidler.Brug af disse lægemidler sammen med darunavir/cobicistat er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Carbamazepin200 mg to gange dagligt | carbamazepin AUC ↑ 45 %carbamazepin Cmin ↑ 54 %carbamazepin Cmax ↑ 43 %darunavir AUC ↔darunavir Cmin ↓ 15 %darunavir Cmax ↔ | Der er ikke anbefalet dosisjustering af darunavir/ritonavir. Hvis der er behov for at kombinere darunavir/ritonavir med carbamazepin, skal patienterne monitoreres for potentielle carbamazepinrelaterede bivirkninger. Carbamazepinkoncentrationen skal monitoreres, og carbamazepindosen skal titreres til et passende respons. På baggrund af disse observationer kan det være nødvendigt at reducere carbamazepindoseringen med 25 – 50 % ved samtidig behandling med darunavir/ritonavir.Brug af carbamazepin sammen med darunavir co-administreret med cobicistat er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Clonazepam | Ikke undersøgt. Co-administration af boostet Darunavir "Medical Valley" med clonazepam kanøge koncentrationen af clonazepam. (hæmning af CYP3A) | Klinisk monitorering anbefales, når boostet Darunavir "Medical Valley" administreres sammen med clonazepam. |
| **ANTIDEPRESSIVA** |
| Paroxetin20 mg én gang dagligtSertralin50 mg én gang dagligtAmitriptylinDesipraminImipraminNortriptylinTrazodon | paroxetin AUC ↓ 39 %paroxetin Cmin ↓ 37 %paroxetin Cmax ↓ 36 %#darunavir AUC ↔#darunavir Cmin ↔#darunavir Cmax ↔sertralin AUC ↓ 49 %sertralin Cmin ↓ 49 %sertralin Cmax ↓ 44 %#darunavir AUC ↔#darunavir Cmin ↓ 6 %#darunavir Cmax ↔I kontrast til disse data med darunavir/ritonavir kan darunavir/cobicistat øge plasmakoncentrationen af disse antidepressiva (CYP2D6-og/eller CYP3A-hæmning).Samtidig brug af boostet darunavir og disse antidepressiva kan øge koncentrationerne af antidepressivummet(CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning). | Hvis antidepressiva co-administreres med boostet darunavir, anbefales dosistitrering af det antidepressive lægemiddel ud fra en klinisk vurdering af antidepressivt respons. Ydermere skal patienter, der får en stabil dosis af disse antidepressiva, og som starter behandling med boostet darunavir, monitoreres for antidepressivt respons.Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet darunavir med disse antidepressiva, og det kan være nødvendigt at justere dosis af antidepressivummet. |
| **ANTIDIABETIKA** |
| Metformin | Ikke undersøgt. Baseret på teoretiske overvejelser forventes darunavir co-administreret med cobicistat at øge plasmakoncentrationen af metformin(MATE1-hæmning). | Omhyggelig monitorering af patienten og justering af metformindosis anbefales til patienter, som tager darunavir co-administreret med cobicistat (gælder ikke for darunavir co-administreret med ritonavir). |
| **ANTIEMETIKA** |
| Domperidon | Ikke undersøgt. | Co-administration af domperidon med boostet Darunavir "Medical Valley" er kontraindiceret. |
| **ANTIMYKOTIKA** |
| Voriconazol  | Ikke undersøgt. Ritonavir kan nedsætte plasmakoncentrationen af voriconazol (induktion af CYP450-enzymer)Koncentrationen af voriconazol kan øges eller nedsættes ved co-administration med darunavir co-administreret med cobicistat(hæmning af CYP450-enzymer) | Voriconazol bør ikke kombineres med boostet darunavir, medmindre en risk-/benefitvurdering retfærdiggør brug af voriconazol. |
| FluconazolIsavuconazolItraconazolPosaconazolClotrimazol | Ikke undersøgt. Boostet Darunavir "Medical Valley" kan øge plasmakoncentrationen afantimykotika og posaconazol, isavuconazol, itraconazol og fluconazol kan øge koncentrationen af darunavir.(CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)Ikke undersøgt. Samtidig systemisk brug af clotrimazol og boostet Darunavir "Medical Valley" kan øge plasmakoncentrationen af darunavir og/eller clotrimazol.darunavir AUC24h ↑ 33 % (baseret på enpopulationsfarmakokinetisk model) | Der skal udvises forsigtighed, og klinisk monitorering anbefales. Ved behov for co-administration bør den daglige dosis af itraconazol ikke overskride 200 mg. |
| **MIDLER MOD ARTHRITIS URICA** |
| Colchicin | Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af colchicin og boostet darunavir kan øge eksponeringen for colchicin(CYP3A- og/eller P-gp-hæmning). | Dosisreduktion eller afbrydelse af colchicinbehandlingen anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med boostet darunavir er nødvendig.Colchicin sammen med boostet darunavir er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4). |
| **MALARIAMIDLER** |
| Artemether/lumefantrin80/480 mg, 6 doser efter 0,8, 24, 36, 48 og60 timer | artemether AUC ↓ 16 %artemether Cmin ↔artemether Cmax ↓ 18 %dihydroartemisinin AUC ↓ 18 %dihydroartemisinin Cmin ↔dihydroartemisinin Cmax ↓ 18 %lumefantrin AUC ↑ 175 %lumefantrin Cmin ↑ 126 %lumefantrin Cmax ↑ 65 %darunavir AUC ↔darunavir Cmin ↓ 13 %darunavir Cmax ↔ | Kombinationen af boostet darunavir og artemether/lumefantrin kan anvendes uden dosisjusteringer. Der skal dog udvises forsigtighed på grund af den øgede eksponering for lumefantrin. |
| **ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER** |
| RifampicinRifapentin | Ikke undersøgt. Rifapentin og rifampicin er potente CYP3A-induktorer, som er vist at forårsage et væsentligt fald i koncentrationen af andre proteasehæmmere. Dette kan resultere i virologisk svigt og resistensudvikling (CYP450-enzyminduktion). Under forsøg på at imødegå den nedsatte eksponering ved at øge dosis af andre proteasehæmmere med lavdosis-ritonavir blev der set en høj frekvens af leverreaktioner med rifampicin. | Kombination af rifapentin og boostet darunavir frarådes.Kombination af rifampicin og boostet darunavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Rifabutin150 mg hver anden dag | rifabutin AUC\*\* ↑ 55 %rifabutin Cmin \*\* ↑ NDrifabutin Cmax \*\* ↔darunavir AUC ↑ 53 %darunavir Cmin ↑ 68 %darunavir Cmax ↑ 39 %\*\* totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25-*O*-desacetylmetabolit)Interaktionsstudiet viste en sammenlignelig daglig systemisk eksponering for rifabutin ved behandling med 300 mg én gang dagligt alene og 150 mg hver anden dag i kombination med darunavir/ritonavir (600/100 mg to gange dagligt). Studiet viste samtidig en ca. 10-foldig forøgelse af den daglige eksponering for den aktive metabolit 25-*O*-desacetylrifabutin. Desuden blev AUC for totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25-*O*-desacetylmetabolit) forøget 1,6 gange, mens Cmax forblev sammenlignelig.Der mangler data vedrørende sammenligning med en referencedosis på 150 mg én gang dagligt.(Rifabutin er en induktor af og substrat for CYP3A.) Der er observeret øget systemisk eksponering for darunavir ved samtidig brug af rifabutin (150 mg hver anden dag) og darunavir administreret sammen med 100 mg ritonavir. | For patienter, der får kombinationsbehandling med darunavir co-administreret med ritonavir, er det nødvendigt at reducere dosis af rifabutin med 75 % af den sædvanlige dosis på 300 mg/dag (dvs. rifabutin 150 mg hver anden dag) og at skærpe overvågningen af rifabutinrelaterede bivirkninger.I tilfælde af sikkerhedsmæssige risici skal det overvejes at forlænge doseringsintervallet for rifabutin yderligere og/eller monitorere rifabutinniveauerne.Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter.På baggrund af sikkerhedsprofilen for darunavir/ritonavir giver denne øgede eksponering for darunavir ved samtidig administration af rifabutin ikke anledning til en justering af dosis af darunavir/ritonavir.På baggrund af en farmakokinetisk model er det også relevant at reducere dosis med 75 % hos patienter, der får rifabutin i andre doser end 300 mg/dag.Co-administration af darunavir co-administreret med cobicistat og rifabutin frarådes. |
| **ANTINEOPLASTIKA** |
| DasatinibNilotinibVinblastinVincristinEverolimusIrinotecan | Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antineoplastika (CYP3A-hæmning). | Koncentrationerne af disse lægemidler kan øges ved co-administration med boostet darunavir, hvilket kan øge risikoen for de bivirkninger, der normalt ses med disse midler.Der skal udvises forsigtighed ved kombination af et af disse antineoplastiske midler og boostet darunavir.Samtidig brug af everolimus eller irinotecan og boostet darunavir frarådes. |
| **ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA** |
| Quetiapin | Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af dette antipsykotikum (CYP3A-hæmning). | Samtidig administration af boostet darunavir og quetiapin er kontraindiceret, da quetiapinrelateret toksicitet derved kan øges. En øget koncentration af quetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3). |
| Perphenazin RisperidonThioridazinLurasidonPimozidSertindol | Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antipsykotika (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hæmning). | Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af disse lægemidler ved co-administration med boostet darunavir.Samtidig administration af boostet darunavir og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **BETABLOKKERE** |
| CarvedilolMetoprololTimolol | Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse betablokkere. (CYP2D6-hæmning). | Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet darunavir med betablokkere. En lavere dosis af betablokkeren bør overvejes. |
| **CALCIUMANTAGONISTER** |
| AmlodipinDiltiazemFelodipinNicardipinNifedipinVerapamil | Ikke undersøgt. Boostet darunavir kan forventes at øge plasmakoncentrationen af calciumantagonisterne (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning). | Klinisk monitorering af terapeutiske og uønskede virkninger anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med boostet darunavir. |
| **KORTIKOSTEROIDER** |
| Kortikosteroider, der primærtmetaboliseres via CYP3A(bl.a. betamethason,budesonid, fluticason,mometason, prednison,triamcinolon) | Fluticason: I et klinisk studie, hvor ritonavir 100 mg kapsler to gange dagligt blev administreret samtidig med 50 μg intranasalt fluticasonpropionat (4 gange dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner, steg plasmaniveauerne af fluticasonpropionat signifikant, hvorimod de naturlige kortisolniveauer faldt med ca. 86 % (90 % konfidensinterval 82 – 89 %). Der kan forventes en større effekt, når fluticason inhaleres.Der er blevet rapporteret systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression, hos patienter, der får ritonavir samt inhaleret eller intranasalt administreret fluticason. Virkningerne af høj systemisk eksponering for fluticason på plasmaniveauerne af ritonavir kendes ikke.Andre kortikosteroider: Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af disselægemidler kan øges ved administration sammen med boostet darunavir, hvilket medfører nedsat serumkortisol. | Samtidig brug af boostet darunavir og kortikosteroider (alle administrationsveje), der metaboliseres via CYP3A, kan øge risikoen for systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og binyresuppression.Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroidvirkninger.Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. beclometason, bør overvejes, navnlig ved langvarig behandling. |
| Dexamethason(systemisk) | Ikke undersøgt. Dexamethason kan nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir (CYP3A-induktion). | Systemisk dexamethason skal bruges med forsigtighed ved kombination med boostet darunavir. |
| **ENDOTELINRECEPTOR-ANTAGONISTER** |
| Bosentan | Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af bosentan og boostet darunavir kan øge plasmakoncentrationen af bosentan. Bosentan forventes at reducere plasmakoncentrationen af darunavir og/eller dets farmakoforstærker(CYP3A-induktion). | Ved samtidig administration af darunavir og lavdosis-ritonavir skal patienten monitoreres for tolerabilitet af bosentan.Co-administration af darunavir co-administreret med cobicistat og bosentan frarådes. |
| **DIREKTE VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER MOD HEPATITIS C-VIRUS (HCV)** |
| ***NS3-4A-proteasehæmmere*** |
| Elbasvir/grazoprevir | Boostet darunavir kan øge eksponeringen for grazoprevir (CYP3A- og OATP1B-hæmning). | Samtidig brug af boostet darunavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet Darunavir "Medical Valley" øge eksponeringen for glecaprevir og pibrentasvir.(P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hæmning) | Det frarådes at co-administrereboostet Darunavir "Medical Valley" og glecaprevir/pibrentasvir. |
| **NATURLÆGEMIDLER** |
| Perikon*(Hypericum perforatum)* | Ikke undersøgt. Perikon forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir eller dets farmakoforstærkere(CYP450-induktion). | Boostet darunavir må ikke anvendes samtidig med produkter, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede tager perikon, seponeres behandlingen med perikon, og om muligt måles det virale niveau. Eksponeringen for darunavir (og ritonavir) kan øges, når perikon seponeres.Denne inducerende effekt kan vare mindst 2 uger efter seponering af perikon. |
| **HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE** |
| LovastatinSimvastatin | Ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af lovastatin og simvastatin forventes at stige markant, når de gives sammen med boostet darunavir (CYP3A-hæmning). | Øgede plasmakoncentrationer af lovastatin eller simvastatin kan forårsage myopati, herunder rabdomyolyse. Samtidig brug af lovastatin eller simvastatin og boostet darunavir er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Atorvastatin10 mg én gang dagligt | Atorvastatin AUC ↑ 3 - 4 gangeatorvastatin Cmin ↑ ≈5,5 - 10 gangeatorvastatin Cmax ↑ ≈2 gange#darunavir/ritonaviratorvastatin AUC ↑ 290 % Ωatorvastatin Cmax ↑ 319 % Ωatorvastatin Cmin ND ΩΩ med darunavir/cobicistat 800/150 mg | Hvis der er behov for administration af atorvastatin og boostet darunavir, anbefales det at starte med en atorvastatindosis på 10 mg én gang dagligt. Derefter kan dosis af atorvastatin øges gradvist på grundlag af det kliniske respons. |
| Pravastatin40 mg som enkeltdosis | Pravastatin AUC ↑ 81 %¶pravastatin Cmin NDpravastatin Cmax ↑ 63 %¶ en op til femdobling blev set hos en begrænset undergruppe af forsøgspersoner | Hvis der er behov for administration af pravastatin og boostet darunavir, anbefales det at starte med den laveste mulige dosis af pravastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerheden. |
| Rosuvastatin10 mg én gang dagligt | Rosuvastatin AUC ↑ 48 %║rosuvastatin Cmax ↑ 144 %║║ baseret på offentliggjorte data med darunavir/ritonavir.rosuvastatin AUC ↑ 93 %§rosuvastatin Cmax ↑ 277 %§rosuvastatin Cmin ND§§ med darunavir/cobicistat 800/150 mg | Hvis der er behov for administration af rosuvastatin og boostet darunavir, anbefales det at starte med den laveste mulige dosis af rosuvastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerheden. |
| **ANDRE LIPIDMODIFICERENDE MIDLER** |
| Lomitapid | Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administreret boostet Darunavir "Medical Valley"at øge eksponeringen for lomitapid.(CYP3A-hæmning) | Co-administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **H2-RECEPTORANTAGONISTER** |
| Ranitidin150 mg to gange dagligt | #darunavir AUC ↔#darunavir Cmin ↔#darunavir Cmax ↔ | Boostet darunavir kan administreres sammen med H2-receptorantagonister uden dosisjusteringer. |
| **IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER** |
| CiclosporinSirolimusTacrolimusEverolimus | Ikke undersøgt. Eksponeringen for disse immunsuppressiva vil øges ved samtidig administration af boostet darunavir(CYP3A-hæmning). | Der skal i forbindelse med co-administration foretages terapeutisk lægemiddelmonitorering af det immunsupprimerende middel.Samtidig brug af everolimus og boostet darunavir frarådes. |
| **INHALEREDE β-AGONISTER** |
| Salmeterol | Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af salmeterol og boostet darunavir kan øge plasmakoncentrationen af salmeterol. | Samtidig anvendelse af salmeterol og boostet darunavir anbefales ikke. Kombinationen kan medføre en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger af salmeterol inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi. |
| **NARKOTISKE ANALGETIKA / BEHANDLING AF OPIOIDAFHÆNGIGHED** |
| MethadonIndividuel doseringfra 55 mg til 150 mgén gang dagligt | R(-)methadon AUC ↓ 16 %R(-)methadon Cmin ↓ 15 %R(-)methadon Cmax ↓ 24 %Darunavir/cobicistat kan i modsætning hertil øge plasmakoncentrationen af methadon (se produktresuméet for cobicistat). | Det er ikke nødvendigt at justere methadondosis, når der påbegyndes samtidig behandling med boostet darunavir. Dog kan det være nødvendigt at justere methadondosis ved samtidig administration over en længere periode. Derfor anbefales klinisk monitorering, da justering af vedligeholdelsesbehandling kan være nødvendig hos nogle patienter. |
| Buprenorphin/naloxon8/2 mg–16/4 mg en gangdaglig | buprenorphin AUC ↓ 11 %buprenorphin Cmin ↔buprenorphin Cmax ↓ 8 %norbuprenorphin AUC ↑ 46 %norbuprenorphin Cmin ↑ 71 %norbuprenorphin Cmax ↑ 36 %naloxon AUC ↔naloxon Cmin NDnaloxon Cmax ↔ | Den kliniske relevans af stigningen i norbuprenorphins farmakokinetiske parametre er ikke fastlagt. Dosisjustering af buprenorphin er måske ikke nødvendig ved administration sammen med boostet darunavir, men omhyggelig klinisk monitorering for tegn på opioidtoksicitet anbefales. |
| FentanylOxycodonTramadol | Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet Darunavir "Medical Valley" øge plasmakoncentrationen af disse analgetika.(CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning) | Klinisk monitoring anbefales ved administration af boostet Darunavir "Medical Valley" sammen med disse analgetika. |
| **ØSTROGENBASERET PRÆVENTION** |
| DrospirenonEthinylestradiol(3 mg/0,02 mg én gang daglig)EthinylestradiolNorethindron35 μg/1 mg én gang dagligt | drospirenon AUC ↑ 58 %€drospirenon Cmin ND€drospirenon Cmax ↑ 15 %€ethinylestradiol AUC ↓ 30 %€ethinylestradiol Cmin ND€ethinylestradiol Cmax ↓ 14 %€€ med darunavir/cobicistatethinylestradiol AUC ↓ 44 % βethinylestradiol Cmin ↓ 62 % βethinylestradiol Cmax ↓ 32 % βnorethindron AUC ↓ 14 % βnorethindron Cmin ↓ 30 % βnorethindron Cmax ↔ ββ med darunavir/ritonavir | Når Darunavir "Medical Valley" gives sammen med et præparat, der indeholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grund af risikoen for hyperkaliæmi.Det anbefales at bruge andre eller supplerende svangerskabsforebyggende metoder, når østrogenbaserede kontraceptiva gives sammen med boostet darunavir. Patienter, der får hormonerstatningsbehandling med østrogen, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel. |
| **OPIOID ANTAGONISTER** |
| Naloxegol | Ikke undersøgt. | Co-administration af boostet Darunavir "Medical Valley" og naloxegol er kontraindiceret. |
| **PHOSPHODIESTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE** |
| Til behandling af erektil dysfunktionAvanafilSildenafilTadalafilVardenafil | I et interaktionsstudie# blev der observeret samme systemiske eksponering for sildenafil ved en enkeltdosis sildenafil på 100 mg alene og en enkeltdosis sildenafil på 25 mg administreret sammen med darunavir og lavdosis-ritonavir. | Kombination af avanafil og boostet darunavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af andre PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion og boostet darunavir. Hvis samtidig brug af sildenafil, vardenafil eller tadalafil og boostet darunavir er indiceret, anbefales det at give en enkeltdosis sildenafil på højst 25 mg i løbet af 48 timer, en enkeltdosis vardenafil på højst 2,5 mg i løbet af 72 timer eller en enkeltdosis tadalafil på højst 10 mg i løbet af 72 timer. |
| Til behandling afpulmonal arteriel hypertensionSildenafilTadalafil | Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af sildenafil eller tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension og boostet darunavir kan øge plasmakoncentrationen af sildenafil og tadalafil (CYP3A-hæmning). | En sikker og effektiv dosis af sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension administreret sammen med boostet darunavir er ikke fastlagt. Der er øget risiko for sildenafil-relaterede bivirkninger (inklusive synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope).Co-administration af boostet darunavir og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).Co-administration af tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension og boostet darunavir anbefales ikke. |
| **PROTONPUMPEHÆMMERE** |
| Omeprazol20 mg én gang dagligt | #darunavir AUC ↔#darunavir Cmin ↔#darunavir Cmax ↔ | Boostet darunavir kan administreres sammen med protonpumpehæmmere uden dosisjusteringer. |
| **SEDATIVA/HYPNOTIKA** |
| BuspironClorazepatDiazepamEstazolamFlurazepamMidazolam (parenteral) ZolpidemMidazolam (oral)Triazolam | Ikke undersøgt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A.Co-administration med boostet darunavir kan give anledning til en kraftig forøgelse af koncentrationen af disse lægemidler.Co-administration af parenteral midazolam med boostet darunavir kan give en kraftig forøgelse af koncentrationen af dette benzodiazepin. Data for samtidig brug af parenteral midazolam med andre proteasehæmmere peger på en mulig 3- til 4-foldig forøgelse af midazolams plasmaniveau. | Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet darunavir med disse sedativa/hypnotika, og en lavere dosis af sedativa/hypnotika bør overvejes. Hvis parenteral midazolam co-administreres med boostet darunavir, skal det foregå på en intensivafdeling (ITA) eller i lignende rammer, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk håndtering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Det bør overvejes at justere midazolamdosis, især hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam.Boostet darunavir med triazolam eller oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **BEHANDLING AF PRÆMATUR EJAKULATION** |
| Dapoxetin | Ikke undersøgt. | Co-administration af boostet Darunavir "Medical Valley" og dapoxetin er kontraindiceret. |
| **UROLOGISKE LÆGEMIDLER** |
| FesoterodinSolifenacin | Ikke undersøgt. | Brug med forsigtighed. Monitorér for bivirkninger af fesoteridin eller solifenacin. Dosisreduktion af fesoteridin eller solifenacin kan være nødvendig. |

**#** Der er gennemført studier med doser af darunavir, der var lavere end den anbefalede dosis, eller med et andet doseringsregime (se pkt. 4.2).

**†** Darunavirs sikkerhed og virkning sammen med 100 mg ritonavir og andre HIV-PI’er (f.eks. (fos)amprenavirog tipranavir) er ikke klarlagt hos hiv-patienter. Ifølge gældende retningslinjer for behandlingen kan samtidig behandling med flere proteasehæmmere generelt ikke anbefales.

‡ Der blev udført et studie med tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg én gang daglig.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Som hovedregel skal såvel dyredata som kliniske erfaringer hos gravide kvinder tages i betragtning, når det besluttes at anvende antiretrovirale lægemidler for at behandle hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed reducere risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier af graviditetsudfald efter behandling af gravide kvinder med darunavir. Dyrestudier har ikke vist nogen direkte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryo-/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Darunavir "Medical Valley" co-administreret med lavdosis-ritonavir bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko.

Behandling med darunavir/cobicistat 800/150 mg under graviditet fører til lav eksponering for darunavir (se pkt. 5.2), hvilket kan være forbundet med en øget risiko for behandlingssvigt og en øget risiko for overførsel af hiv til barnet. Behandling med Darunavir "Medical Valley"/cobicistat bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med Darunavir "Medical Valley"/cobicistat, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amning

Det er ukendt, om darunavir udskilles i human mælk. Studier med rotter viste, at darunavir blev udskilt i mælken og medførte toksicitet hos afkommet ved høje niveauer (1.000 mg/kg/dag).

På grund af risikoen for bivirkninger hos de ammede spædbørn skal kvinder instrueres i, at de ikke må amme, hvis de behandles med Darunavir ”Medical Valley”.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af darunavir på fertiliteten hos mennesker. Der sås ingen virkning på parring eller fertilitet hos rotter i forbindelse med behandling med darunavir (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Darunavir i kombination med cobicistat eller ritonavir påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandlingen med regimer, der indeholder darunavir co-administreret med cobicistat eller lavdosis-ritonavir. Dette skal der tages højde for ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I løbet af det kliniske udviklingsprogram (N=2.613 behandlingserfarne forsøgspersoner, som indledte behandling med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt), fik 51,3 % af deltagerne mindst en bivirkning. Den samlede gennemsnitlige behandlingsvarighed for deltagerne var 95,3 uger. De hyppigste bivirkninger indberettet under kliniske studier og som spontane indberetninger er diarré, kvalme, udslæt, hovedpine og opkastning. De hyppigste alvorlige bivirkninger er akut nyresvigt, myokardieinfarkt, immun­rekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), trombocytopeni, osteonekrose, diarré, hepatitis og pyreksi.

I 96-ugers-analysen svarede sikkerhedsprofilen for darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt hos behandlingsnaive patienter til profilen for darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos behandlingserfarne patienter med undtagelse af kvalme, der sås hyppigere hos behandlingsnaive patienter. Det drejede sig især om lettere kvalme. Ingen nye sikkerhedsfund blev identificeret i 192-ugers-analysen af behandlingsnaive forsøgspersoner, hvor den gennemsnitlige behandlingstid med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt var 162,5 uger.

Under det kliniske fase III-studie GS-US-216-130 med darunavir/cobicistat (N=313 behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner) oplevede 66,5 % af forsøgspersonerne mindst en bivirkning. Behandlingens middelvarighed var 58,4 uger. De hyppigst rapporterede bivirkninger var diarré (28 %), kvalme (23 %) og udslæt (16 %). Alvorlige bivirkninger er diabetes mellitus, (lægemiddel)overfølsomhed, immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), udslæt og opkastning.

For oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori. Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed. Hyppighedskategorierne defineres som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

*Bivirkninger, som er observeret med darunavir/ritonavir i kliniske studier og efter markedsføring*

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse****Hyppighedskategori** | **Bivirkning** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |
| Ikke almindelig | Herpes simplex |
| *Blod og lymfesystem* |
| Ikke almindeligSjælden | Trombocytopeni, neutropeni, anæmi, leukopeniForøget eosinofiltal |
| *Immunsystemet* |  |
| Ikke almindelig | Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), (lægemiddel)overfølsomhed |
| *Det endokrine system* |
| Ikke almindelig | Hypotyroidisme, forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet |
| *Metabolisme og ernæring* |
| AlmindeligIkke almindelig | Diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmiArtritis urica, anoreksi, nedsat appetit, vægttab, vægtstigning, hyperglykæmi, insulinresistens, nedsat HDL, øget appetit, polydipsi, øget lactatdehydrogenase i blodet |
| *Psykiske forstyrrelser* |
| AlmindeligIkke almindeligSjælden | SøvnløshedDepression, desorientering, angst, søvnforstyrrelser, unormale drømme, mareridt, nedsat libidoKonfusion, humørændring, rastløshed |
| *Nervesystemet* |
| AlmindeligIkke almindeligSjælden  | Hovedpine, perifer neuropati, svimmelhedLetargi, paræstesi, hypæstesi, dysgeusi, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, somnolensSynkope, krampe, ageusi, forstyrrelser i søvnfaserytmen |
| *Øjne* |
| Ikke almindelig Sjælden | Konjunktival hyperæmi, tørre øjneSynsforstyrrelser |
| *Øre og labyrint* |
| Ikke almindelig  | Vertigo |
| *Hjerte* |
| Ikke almindeligSjælden  | Myokardieinfarkt, angina pectoris, elektrokardiogram, der viser QT-forlængelse, takykardiAkut myokardieinfarkt, sinusbradykardi, hjertebanken |
| *Vaskulære sygdomme* |
| Ikke almindelig  | Hypertension, rødmen |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
| Ikke almindelig Sjælden  | Dyspnø, hoste, næseblødning, halsirritationNæseflåd |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Meget almindelig Almindelig Ikke almindelig Sjælden  | DiarréOpkastning, kvalme, abdominale smerter, forhøjet blodamylase, dyspepsi, abdominal distention, flatulensPankreatitis, gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, aftøs stomatitis, opkastningsfornemmelser, mundtørhed, mavebesvær, forstoppelse, forhøjet lipase, ræben, oral dysæstesiStomatitis, hæmatemese, keilit, tørre læber, belægninger på tungen |
| *Lever og galdeveje* |
| AlmindeligIkke almindelig | Forhøjet alanin-aminotranferaseHepatitis, cytolytisk hepatitis, hepatisk steatose, hepatomegali, forhøjet aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase |
| *Hud og subkutane væv* |
| Almindelig Ikke almindelig Sjælden Ikke kendt  | Udslæt (herunder makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst og kløende udslæt), kløeAngioødem, generaliseret udslæt, allergisk dermatitis, nældefeber, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesved, alopeci, akne, tør hud, neglepigmenteringDRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitis, seboroisk dermatitis, hudlæsioner, xerodermaToksisk epidermal nekrolyse, akut generaliseret eksantematøs pustulose |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |
| Ikke almindelig Sjælden  | Myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvaghed, artralgi, smerter i ekstremiteter, osteoporose, forhøjet kreatinfosfokinase i blodetStivhed i skeletmuskulaturen, artritis, ledstivhed |
| *Nyrer og urinveje* |
| Ikke almindelig Sjælden  | Akut nyresvigt, nyresvigt, nephrolitiasis, forhøjet kreatinin i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nykturi, pollakisuriNedsat kreatininclearance i nyrerne, krystallinsk nefropati§ |
| *Det reproduktive system og mammae* |
| Ikke almindelig  | Erektil dysfunktion, gynækomasti |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| Almindelig Ikke almindelig Sjælden  | Asteni, træthedPyreksi, brystsmerter, perifert ødem, utilpashed, varmefølelse, irritabilitet, smerteKulderystelse, unormal følelse, tørhed |

*§ bivirkning identificeret efter markedsføring. I overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer (2. revision, september 2009) blev hyppigheden af denne bivirkning efter markedsføring fastsat ved hjælp af "Rule of 3".*

*Bivirkninger, som er observeret med darunavir/cobicistat hos voksne patienter*

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA-systemorganklasse****Hyppighedskategori** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* |
| AlmindeligIkke almindelig | (Lægemiddel)overfølsomhedImmunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom |
| *Metabolisme og ernæring* |
| Almindelig | Anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi |
| *Psykiske forstyrrelser* |
| Almindelig | Unormale drømme |
| *Nervesystemet* |
| Meget almindelig | Hovedpine |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Meget almindelig Almindelig Ikke almindelig  | Diarré, kvalmeOpkastning, mavesmerter, abdominal distension, dyspepsi, flatulens, forhøjede pancreas-enzymerAkut pancreatitis |
| *Lever og galdeveje* |
| AlmindeligIkke almindelig | Forhøjede leverenzymerHepatitis\*, cytolytisk hepatitis\* |
| *Hud og subkutane væv* |
| Meget almindelig Almindelig Sjælden Ikke kendt  | Udslæt (herunder makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst, kløende udslæt, generaliseret udslæt og allergisk dermatitis)Angioødem, pruritus, urticariaLægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer\*, Stevens-Johnsons syndrom\*Toksisk epidermal nekrolyse\*, akut generaliseret eksantematøs pustulose\* |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |
| Almindelig Ikke almindelig | MyalgiOsteonekrose\* |
| *Nyrer og urinveje* |  |
| Sjælden | krystallinsk nefropati\*§ |
| *Det reproduktive system og mammae* | *Det reproduktive system og mammae* |
| Ikke almindelig  | Gynækomasti\* |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| Almindelig Ikke almindelig  | TræthedAsteni |
| *Undersøgelser* |
| Almindelig | Forhøjet kreatinin i blodet |

\* disse bivirkninger har ikke været indberettet i forbindelse med de kliniske studier med darunavir/cobicistat, men har været bemærket under behandling med darunavir/ritonavir og kan også forventes med darunavir/cobicistat.

§ bivirkning identificeret efter markedsføring. I overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer (2. revision, september 2009) blev hyppigheden af denne bivirkning efter markedsføring fastsat ved hjælp af "*Rule of 3*".

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Udslæt*

I kliniske studier var udslættet for det meste mildt til moderat og debuterede ofte i løbet af de første fire ugers behandling, hvorefter det fortog sig under den fortsatte behandling. I tilfælde af alvorlige hudreaktioner, se advarslen i pkt. 4.4. I et enkeltarmet studie, som undersøgte darunavir 800 mg én gang dagligt i kombination med cobicistat 150 mg én gang dagligt og andre antiretrovirale midler, afbrød 2,2 % af patienterne behandlingen på grund af udslæt.

I det kliniske udviklingsprogram med raltegravir hos behandlingserfarne patienter forekom udslæt uanset årsagssammenhæng hyppigere, når regimet indeholdt darunavir/ritonavir + raltegravir, end når det indeholdt darunavir/ritonavir uden raltegravir eller raltegravir uden darunavir/ritonavir. Udslæt, der af investigator ansås for at være lægemiddelrelateret, forekom med samme hyppighed. Hyppigheden af udslæt (uanset årsagssammenhæng) justeret for eksponering var henholdsvis 10,9, 4,2 og 3,8 pr. 100 patientår, og for lægemiddelrelateret udslæt var hyppigheden henholdsvis 2,4, 1,1 og 2,3 pr. 100 patientår. De udslæt, der sås i kliniske studier, var lette til moderate og medførte ikke seponering (se pkt. 4.4).

*Metaboliske parametre*

Kropsvægten og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

*Muskuloskeletale anomalier*

Der har været rapporter om forhøjet CK (kreatinkinase), myalgi, myositis og i sjældne tilfælde rabdomyolyse i forbindelse med brug af proteasehæmmere, især i kombination med NRTI’er.

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt erkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langtidseksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART).

Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

*Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller resterende opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; den rapporterede tid til udbrud er dog mere variabel, og disse hændelser kan forekomme mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

*Blødninger hos hæmofilipatienter*

Der har været rapporter om øget spontan blødningstendens hos patienter med hæmofili, der fik antiretrovirale proteasehæmmere (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen for darunavir med ritonavir til pædiatriske patienter er baseret på analysen af sikkerhedsdata efter 48 uger fra tre fase II–studier. Følgende patientpopulationer blev evalueret (se pkt. 5.1):

* + 80 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med en legemsvægt på mindst 20 kg, som blev behandlet med darunavir-tabletter sammen med lavdosis-ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.
	+ 21 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på 10 kg til < 20 kg (16 deltagere fra 15 kg til < 20 kg), som fik darunavir oral suspension sammen med lavdosis-ritonavir to gange dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.
	+ 12 ART-naive hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år med en legemsvægt på mindst 40 kg, som fik darunavir-tabletter sammen med lavdosis- ritonavir én gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.1).

Sikkerhedsprofilen hos disse pædiatriske patienter var generelt sammenlignelig med den, der er observeret hos den voksne population.

Sikkerhedsvurderingen for darunavir med cobicistat til pædiatriske patienter blev evalueret hos unge i alderen 12 til under 18 år med en vægt på mindst 40 kg i det kliniske studie GS-US-216-0128 (behandlingserfarne, virologisk supprimerede, N = 7). Sikkerhedsanalyser af dette studie med unge studiedeltagere identificerede ingen nye sikkerhedsbekymringer sammenlignet med den kendte sikkerhedsprofil af darunavir og cobicistat hos voksne studiedeltagere.

Andre særlige populationer

*Patienter co-inficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus*

Blandt 1.968 behandlingserfarne patienter, der fik darunavir co-administreret med ritonavir 600/100 mg to gange dagligt, havde 236 patienter også hepatitis B eller C. Disse patienter havde en større risiko for forhøjelse af hepatisk aminotransferase ved baseline og efter behandlingsstart end patienter uden kronisk viral hepatitis (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er kun begrænset erfaring med akut overdosering af darunavir co-administreret med cobicistat eller lavdosis-ritonavir hos mennesker. Enkeltdoser op til 3.200 mg darunavir som oral opløsning alene og op til 1.600 mg darunavir i tabletformulering i kombination med ritonavir er blevet givet til raske, frivillige forsøgspersoner uden nogen utilsigtede, symptomatiske virkninger.

Der findes ingen specifik antidot mod overdosering af darunavir. Behandling ved overdosering af darunavir består af generelle understøttende foranstaltninger, herunder monitorering af vitaltegn og observation af patientens kliniske tilstand. Da darunavir i høj grad er proteinbundet, vil dialyse højst sandsynligt ikke være effektivt til fjernelse af større mængder af det aktive stof.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale stoffer til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05AE10.

Virkningsmekanisme

Darunavir er en hæmmer af dimer-dannelsen og den katalytiske aktivitet af hiv-1 proteasen (KD på 4,5 x 10-12M). Det er en selektiv hæmmer af spaltningen af hiv-kodede Gag-Pol-polyproteiner i virusinficerede celler, hvorved dannelsen af modne, infektiøse viruspartikler forhindres.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir udviser aktivitet mod laboratoriestammer og kliniske isolater af hiv-1 og laboratoriestammer af hiv-2 i akut inficerede T-cellelinjer, mononukleare celler fra perifert humant blod og humane monocytter/makrofager med mediane EC50-værdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir udviser antiviral aktivitet *in vitro* mod en bred række primære isolater i hiv-1-gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O med EC50-værdier fra < 0,1 til 4,3 nM.

Disse EC50-værdier ligger et godt stykke under 50 % af koncentrationsområdet for cellulær toksicitet på 87 μM til > 100 μM.

Resistens

*In vitro-*selektion af darunavirresistent virus fra vildtype-hiv-1 tog lang tid (> 3 år). De selekterede vira kunne ikke vokse ved tilstedeværelse af darunavir-koncentrationer over 400 nM.

Vira, der blev selekteret under disse betingelser, og som viste reduceret følsomhed over for darunavir (område: 23- til 50-foldig), indeholdt 2 til 4 aminosyresubstitutioner i proteasegenet. Den reducerede følsomhed for darunavir, som vira fremkommet under studiet udviste, kunne ikke forklares med forekomsten af disse proteasemutationer.

De kliniske studiedata fra ART-erfarne patienter (*TITAN*-studiet og den samlede analyse af studierne *POWER* 1, 2 og 3 samt *DUET* 1 og 2) viste, at det virologiske respons på darunavir, når det gives sammen med lavdosis-ritonavir, blev nedsat ved tilstedeværelse af 3 eller flere darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V og L89V) ved baseline eller ved udvikling af disse mutationer i løbet af behandlingen.

Stigende EC50-værdi over for darunavir (målt som FC - fold change) ved baseline var associeret med faldende virologisk respons. Der blev identificeret en nedre og øvre klinisk grænse (cut-off) på 10 og 40. Isolater med baseline-FC ≤ 10 (mindre end 10-foldig øgning i EC50) er følsomme; isolater med FC > 10 til 40 har nedsat følsomhed; isolater med FC > 40 er resistente (se "Kliniske resultater").

Virusisolater fra patienter i behandling med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt, som fik virologisk svigt ved rebound, og som var følsomme for tipranavir ved baseline, forblev følsomme for tipranavir efter behandling i langt de fleste tilfælde.

Den laveste forekomst af udvikling af resistent hiv-virus ses hos ART-naive patienter, som behandles for første gang med darunavir i kombination med et andet antiretroviralt middel.

Tabellen nedenfor viser udvikling af hiv-1-proteasemutationer og tab af følsomhed for PI’er i forbindelse med virologiske svigt ved endepunktet i studierne *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ARTEMISUge 192 | ODINUge 48 | TITANUge 48 |
|  | Darunavir/ritonavir800/100 mgén gang dagligtN = 343 | Darunavir/ritonavir800/100 mgén gang dagligtN = 294 | Darunavir/ritonavir600/100 mgto gange dagligtN = 296 | Darunavir/ritonavir600/100 mgto gange dagligtN = 298 |
| Samlet antal virologiske svigta, n (%)Rebounders Individer, der aldrig har været supprimerede | 55 (16,0 %)39 (11,4 %) 16 (4,7 %)  | 65 (22,1 %)11 (3,7 %) 54 (18,4 %)  | 54 (18,2 %) 11 (3,7 %) 43 (14,5 %)  | 31 (10,4 %)16 (5,4 %)15 (5,0 %) |
| Antal deltagere med virologisk svigt og parrede genotyper ved baseline/endepunkt, der udviklede mutationerb ved endepunktet, n/N |
| Primære (major) PI-mutationerPI RAMs  | 0/43 4/43  | 1/60 7/60 | 0/424/42 | 6/2810/28 |
| Antal deltagere med virologisk svigt og parrede fænotyper ved baseline/endepunkt, der udviste tab affølsomhed over for PI’er ved endepunktet sammenlignet med baseline, n/N |
| PIdarunavir amprenavir atazanavir indinavirlopinavir saquinavir tipranavir  | 0/390/390/39 0/39 0/39 0/390/39 | 1/581/582/562/571/580/560/58 | 0/410/400/400/400/400/400/41 | 3/260/220/221/240/230/221/25 |

a TLOVR non-VF-censureret algoritme baseret på HIV-1-RNA < 50 kopier/ml med undtagelse af *TITAN* (hiv-1-RNA < 400 kopier/ml)

b IAS-USA-lister

Lave forekomster af udvikling af resistent hiv-1-virus blev observeret hos ART-naive patienter, som blev behandlet første gang med darunavir/cobicistat én gang dagligt i kombination med andre ART, og hos ART-erfarne patienter uden darunavir-RAMs, som fik darunavir/cobicistat i kombination med andre ART. Tabellen nedenfor viser udviklingen af hiv-1-proteasemutationer og resistens over for PI’er ved virologiske svigt ved endepunktet i GS-US-216-130-studiet.

|  |  |
| --- | --- |
|  | GS-US-216-130Uge 48 |
|  | Behandlingsnaivedarunavir/cobicistat 800/150 mgén gang dagligtN = 295 | Behandlingserfarnedarunavir/cobicistat 800/150 mgén gang dagligtN = 18 |
| Antal forsøgspersoner med virologisk svigta og genotypedata, som udvikler mutationerb ved endepunktet, n/N |
| Primære (major) PI-mutationerPI RAMs | 0/8 2/8 | 1/71/7 |
| Antal forsøgspersoner med virologisk svigta og fænotypedata, som udviser resistens over for PI’er ved endepunktetc, n/N |
| HIV-PIdarunavir amprenavir atazanavir indinavir lopinavirsaquinavirtipranavir | 0/80/80/80/80/80/80/8 | 0/70/70/70/70/70/70/7 |

a Virologiske svigt var defineret som: aldrig supprimeret: bekræftet hiv-1-RNA < 1 log10-reduktion fra baseline og ≥ 50 kopier/ml ved uge 8; rebound: Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml fulgt af bekræftet hiv-1-RNA til ≥ 400 kopier/ml eller bekræftet > 1 log10 hiv-1-RNA-stigning fra nadir; seponeringer med hiv-1-RNA ≥ 400 kopier/ml ved sidste besøg

b IAS-USA-lister

c I GS-US216-130 forelå baseline-fænotype ikke

Krydsresistens

Darunavir-FC var mindre end 10 for 90 % af 3.309 kliniske isolater, der var resistente over for amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir og/eller tipranavir. Dette viser, at vira, der er resistente over for de fleste PI’er, forbliver følsomme for darunavir.

Der blev ikke observeret nogen krydsresistens med andre PI’er i de virologiske svigt fra *ARTEMIS*-studiet.

Der blev ikke observeret krydsresistens med andre hiv-PI’er i de virologiske svigt fra GS-US-216-130-studiet.

Kliniske resultater

Den farmakokinetiske forstærkningseffekt af cobicistat på darunavir blev evalueret i et fase I-studie med raske forsøgspersoner, som fik administreret darunavir 800 mg med enten cobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg én gang dagligt. De farmakokinetiske steady-state-parametre for darunavir var sammenlignelige, når der blev boostet med cobicistat versus ritonavir. For oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

Voksne patienter

*Effekt af darunavir 800 mg én gang dagligt co-administreret med 150 mg cobicistat én gang dagligt hos ART-naive og ART-erfarne patienter*

GS-US-216-130 er et enkeltarmet, åbent, fase III-studie til evaluering af farmakokinetikken, sikkerheden, tolerabiliteten og effekten af darunavir med cobicistat hos 313 hiv-1-inficerede voksne patienter (295 behandlingsnaive og 18 behandlingserfarne). Disse patienter fik darunavir 800 mg en gang daglig i kombination med cobicistat 150 mg én gang dagligt med et investigatorvalgt baggrundsregime bestående af 2 aktive NRTI’er.

Hiv-1-inficerede patienter, som var egnede til deltagelse i dette studie, havde en screening-genotype, som ikke udviste nogen darunavir-RAMs, og plasma-hiv-1-RNA ≥ 1.000 kopier/ml. Tabellen nedenfor viser effektdata for analyserne ved uge 48 fra GS-US-216-130-studiet:

|  |  |
| --- | --- |
|  | GS-US-216-130 |
| *Resultater ved uge 48* | Behandlingsnaivedarunavir/cobicistat800/150 mg én gang dagligt+ OBRN = 295 | Behandlingserfarnedarunavir/cobicistat800/150 mg én gang dagligt+ OBRN = 18 | Alle forsøgspersonerdarunavir/cobicistat800/150 mg én gang dagligt+ OBRN = 313 |
| hiv-1-RNA< 50 kopier/mla | 245 (83,1 %) | 8 (44,4 %) | 253 (80,8 %) |
| gennemsnitlig hiv-1-RNA-logændring fra baseline(log10-kopier/ml) | -3,01 | -2,39 | -2,97 |
| gennemsnitlig ændring frabaselineb i CD4+-celletal | +174 | +102 | +170 |

a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

b I henhold til LOCF (last obervation carried forward)

*Virkning af darunavir 800 mg én gang dagligt co-administreret med 100 mg ritonavir én gang dagligt hos ART-naive patienter*

Dokumentationen for virkning af darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt hos ART-naive hiv-1-smittede patienter er baseret på 192 ugers-analysen af det randomiserede, kontrollerede, åbne fase III-studie ARTEMIS. Studiet sammenligner behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt med lopinavir/ritonavir 800/200 mg pr. dag (givet enten to gange dagligt eller én gang dagligt). Begge behandlingsarme brugte et fast baggrundsregime bestående af tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg en gang daglig og emtricitabin 200 mg én gang dagligt.

Tabellen nedenfor viser effektdata fra 48 ugers- og 96 ugers-analyserne af ARTEMIS-studiet:

|  |
| --- |
| ARTEMIS |
|  | Uge 48a | Uge 96b |
| *Resultater* | Darunavir/ritonavir800/100 mgén gang dagligtN = 343 | Lopinavir/ritonavir800/200 mgpr. dagN = 346 | Behandlings-forskel(95 % CI forforskel) | Darunavir/ritonavir800/100 mgén gang dagligtN = 343 | Lopinavir/ritonavir800/200 mgpr. dagN = 346 | Behandlings-forskel(95 % CI forforskel) |
| Hiv-1-RNA< 50 kopier/mlcAlle patienterMed hiv-RNA< 100.000ved baselineMed hiv-RNA≥ 100.000ved baselineMed CD4+-celletal< 200ved baselineMed CD4+-celletal ≥ 200ved baseline | 83,7 %(287) 85,8 %(194/226)79,5 %(93/117)79,4 %(112/141)86,6 %(175/202) | 78,3 %(271) 84,5 %(191/226)66,7 %(80/120)70,3 %(104/148)84,3 %(167/198) | 5,3 %(-0,5; 11,2)d1,3 %(-5,2; 7,9)d12,8 %(1,6; 24,1)d9,2 %(-0,8; 19,2)d2,3 %(-4,6; 9,2)d | 79,0 %(271) 80,5 %(182/226)76,1 %(89/117)78,7 %(111/141)79,2 %(160/202) | 70,8 %(245) 75,2 %(170/226)62,5 %(75/120)64,9 %(96/148)75,3 %(149/198) | 8,2 %(1,7; 14,7)d5,3 %(-2,3; 13,0)d13,6 %(1,9; 25,3)d13,9 %(3,5; 24,2)d4,0 %(-4,3; 12,2)d |
| Median CD4+-celletalsændring fra baseline (x 106/l)e | 137 | 141 |  | 171 | 188 |  |

a Data baseret på analyser ved uge 48

b Data baseret på analyser ved uge 96

c I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

d Baseret på en normal approksimation af forskellen i % respons

e Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter der afbrød behandlingen i utide medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

Ved 48-ugers-analysen blev non-inferioritet i virologisk respons over for darunavir/ritonavir-behandlingen, defineret som procentdelen af patienter med plasma-hiv-1-RNA-niveau < 50 kopier/ml, påvist (ved den foruddefinerede 12 % non-inferioritetsgrænse) hos begge populationer ("Intent-To-Treat" og "On Protocol"). Disse resultater blev bekræftet ved analyserne af data efter 96 ugers behandling i *ARTEMIS*-studiet og blev opretholdt i op til 192 ugers behandling i *ARTEMIS*-studiet.

*Virkning af darunavir 800 mg én gang dagligt co-administreret med 100 mg ritonavir én gang dagligt hos ART-erfarne patienter*

***ODIN*** er et randomiseret, åbent fase III-studie til sammenligning af darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt over for darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos ART-erfarne hiv-1-inficerede patienter, hos hvem screening for genotype-resistens viste, at der ikke fandtes darunavir RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), og screening for hiv-1-RNA viste > 1.000 kopier/ml. Effektanalysen er baseret på 48 ugers behandling (se tabellen nedenfor). I begge arme blev der anvendt et optimeret baggrundsregime (OBR) med ≥ 2 NRTI’er.

|  |
| --- |
| ODIN |
| *Resultater* | Darunavir/ritonavir800/100 mg én gang dagligt + OBRN = 294 | Darunavir/ritonavir600/100 mg to gange dagligt + OBRN = 296 | Behandlingsforskel(95 % CI for forskel) |
| Hiv-1-RNA< 50 kopier/mla Med hiv-1-RNA (kopier/ml) ved baseline< 100.000≥ 100.000Med CD4+-celletal (x 106/l) ved baseline≥ 100< 100Med hiv-1-subtypeType BType AEType CAndetc | 72,1 % (13/212) 77,6 % (198/255)35,9 % (14/39)75,1 % (184/245)57,1 % (28/49)70,4 % (126/179)90,5 % (38/42)72,7 % (32/44)55,2 % (16/29) | 70,9 % (13/210) 73,2 % (194/265)51,6 % (16/31)72,5 % (187/258)60,5 % (23/38)64,3 % (128/199)91,2 % (31/34)78,8 % (26/33)83,3 % (25/30) | 1,2 % (-6,1; 8,5)b4,4 % (-3,0; 11,9)-15,7 % (-39,2; 7,7)2,6 % (-5,1; 10,3)-3,4 % (-24,5; 17,8)6,1 % (-3,4; 15,6)-0,7 % (-14,0; 12,6)-6,1 % (-2,6; 13,7)-28,2 % (-51,0; -5,3) |
| Gennemsnitlig ændringfra baseline i CD4+-celletal (x 106/l)e | 108 | 112 | -5d (-25; 16) |

a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

b Baseret på en normal approksimation af forskellen i % respons

c Subtype A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF og CRF06\_CPX

d Forskel i gennemsnit

e Tilregning af LOCF (sidste overførte observation)

Efter 48 uger blev der påvist non-inferioritet (ved den foruddefinerede 12 % grænse for non-inferioritet) af det virologiske respons, defineret som procentdelen af patienter med plasma-hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, på behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos både ITT-og OP-populationerne.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt hos ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml eller CD4+-celletal < 100 x 106 celler/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1-subtyper end subtype B.

Pædiatriske patienter

*ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 år til < 18 år og legemsvægt mindst 40 kg*

***DIONE*** er et åbent fase II-studie til evaluering af farmakokinetikken, sikkerheden, tolerabiliteten og effekten af darunavir sammen med lavdosis-ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 12 år til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg. Disse patienter fik darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Virologisk respons var defineret som et fald i hiv-1-RNA-niveau i plasma på mindst 1,0 log10 i forhold til baseline.

|  |
| --- |
| DIONE |
| *Resultater ved uge 48*  | Darunavir/ritonavirN=12 |
| Hiv-1-RNA < 50 kopier/mla  | 83,3 % (13/10) |
| Procentvis ændring i CD4+ fra baseline | 14 |
| Gennemsnitlig ændring i CD4+-celletal fra baselineb | 221 |
| ≥ 1,0 log10-fald fra baseline i viral load i plasma | 100 % |

a I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)

b Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter der afbrød behandlingen i utide medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

I det åbne fase II/III-studieGS-US-216-0128 blev virkning, sikkerhed og farmakokinetik for darunavir 800 mg og cobicistat 150 mg (administreret som separate tabletter) og mindst 2 NRTI’er evalueret hos 7 hiv-1-smittede, behandlingserfarne, virologisk supprimerede unge med en vægt på mindst 40 kg. Patienterne var i et stabilt antiretroviralt regime (i mindst 3 måneder) bestående af darunavir administreret med ritonavir kombineret med 2 NRTI’er. De skiftede fra ritonavir til cobicistat 150 mg én gang dagligt og fortsatte med darunavir (N = 7) og 2 NRTI’er.

|  |
| --- |
| **Virologiske resultater hos ART-erfarne, virologisk supprimerede unge i uge 48** |
| GS-US-216-0128 |
| Resultater i uge 48 | Darunavir/cobicistat + mindst 2 NRTI’er (N = 7) |
| Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml iht. *FDA Snapshot Approach* | 85,7 % (6) |
| CD4+ procent ændring fra *baseline*a | -6,1 % |
| CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra *baseline*a | -342 celler/mm³ |

a Ingen udledning (observerede data).

Vedrørende yderligere kliniske studieresultater hos ART-erfarne voksne og pædiatriske patienter henvises til produktresuméet for Darunavir "Medical Valley" 600 mg tabletter.

Graviditet og post partum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg to gange dagligt eller 800/100 mg én gang dagligt) i kombination med et baggrundsregime blev evalueret i et klinisk studie med 36 gravide kvinder (18 i hver arm) i andet og tredje trimester samt post partum. Virologisk respons blev bibeholdt i hele studieperioden i begge arme. Der forekom ingen overførsel fra moder til barn for de spædbørn, der blev født af de 31 forsøgspersoner, som opretholdt den antiretrovirale behandling indtil fødslen. Der var ingen nye klinisk relevante sikkerhedsfund i forhold til den kendte sikkerhedsprofil for darunavir/ritonavir hos hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir co-administreret med cobicistat eller ritonavir er blevet vurderet hos raske, voksne, frivillige forsøgspersoner og hos hiv-1-inficerede patienter. Eksponeringen for darunavir var højere hos hiv-1-inficerede patienter end hos raske forsøgspersoner. Den øgede eksponering for darunavir hos hiv-1-inficerede patienter sammenlignet med raske forsøgspersoner kan muligvis forklares ved de højere koncentrationer af surt α1-glykoprotein (AAG) hos hiv-1-inficerede patienter, hvilket resulterer i højere binding af darunavir til plasma-AAG og derfor i højere plasmakoncentrationer.

Darunavir metaboliseres især via CYP3A. Cobicistat og ritonavir hæmmer CYP3A, hvilket øger plasmakoncentrationen af darunavir betragteligt.

For oplysninger om cobicistats farmakokinetiske egenskaber, se produktresuméet for cobicistat.

Absorption

Darunavir blev hurtigt optaget efter oral administration. Den maksimale plasmakoncentration af darunavir ved tilstedeværelse af lavdosis-ritonavir opnås generelt inden for 2,5 – 4,0 timer.

Den absolutte orale biotilgængelighed af en enkeltdosis darunavir på 600 mg alene var ca. 37 %, og den steg til ca. 82 % ved tilstedeværelse af 100 mg ritonavir to gange dagligt. Den samlede farmakokinetisk forstærkende effekt af ritonavir var en ca. 14-foldig stigning i den systemiske eksponering for darunavir ved administration af en oral enkeltdosis darunavir på 600 mg i kombination med ritonavir 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4).

Ved administration uden indtagelse af mad er den relative biotilgængelighed af darunavir ved tilstedeværelse af cobicistat eller lavdosis-ritonavir lavere sammenlignet med administration med mad. Darunavir "Medical Valley" skal derfor tages med cobicistat eller ritonavir og med mad. Typen af mad påvirker ikke eksponeringen for darunavir.

Fordeling

Darunavirs plasmaproteinbindingsgrad er ca. 95 %. Darunavir binder sig især til surt plasma-α1-glykoprotein.

Efter intravenøs administration var distributionsvolumen for darunavir administreret alene 88,1 ± 59,0 l (gennemsnit ± SD) og steg til 131 ± 49,9 l (gennemsnit ± SD) ved tilstedeværelse af 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Biotransformation

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer (HLM’er) tyder på, at darunavir primært gennemgår oxidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i udstrakt grad via det hepatiske CYP-system og næsten udelukkende via isozym-CYP3A4. Et 14C-darunavir-studie med raske, frivillige forsøgspersoner viste, at størstedelen af radioaktiviteten i plasma efter en enkeltdosis darunavir med ritonavir på 400/100 mg skyldtes det aktive moderstof. Der er identificeret mindst 3 oxidative metabolitter af darunavir hos mennesker. De viste alle aktivitet, der var mindst 10 gange mindre end aktiviteten af darunavir over for vildtype-hiv.

Elimination

Efter en 14C-darunavir med ritonavir-dosis på 400/100 mg kunne cirka 79,5 % og 13,9 % af den administrerede dosis af 14C-darunavir genfindes i henholdsvis fæces og urin. Det uomdannede darunavir udgjorde ca. 41,2 % og 7,7 % af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin. Den terminale halveringstid for darunavir var ca. 15 timer, når det blev givet med ritonavir.

Den intravenøse clearance af darunavir alene (150 mg) og ved tilstedeværelse af lavdosis-ritonavir var henholdsvis 32,8 l/t og 5,9 l/t.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir to gange dagligt hos 74 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med en legemsvægt på mindst 20 kg viste, at vægtbaserede doser af darunavir/ritonavir resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir to gange dagligt hos 14 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på ≥15 kg til < 20 kg viste, at vægtbaseret dosering resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir én gang dagligt hos 12 ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg viste, at darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt. Derfor kan den samme daglige dosis anvendes til behandlingserfarne unge i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg, der ikke har mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)\*, og som har plasma-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 106 celler/l (se pkt. 4.2).

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

Farmakokinetikken af darunavir i kombination med ritonavir taget én gang dagligt hos 10 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på mindst 14 kg til < 20 kg viste, at vægtbaserede doser resulterede i en darunavir­eksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 800/100 mg én gangt daglig (se pkt. 4.2). Yderligere bekræftede en farmakokinetisk model og simulering af darunavireksponeringer hos pædiatriske patienter i alderen 3 til < 18 år de darunavireksponeringer, som blev observeret i de kliniske studier, og gav mulighed for at fastlægge vægtbaserede doser af darunavir/ritonavir én gang dagligt hos pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som er enten ART-naive eller behandlingserfarne uden DRV-RAMs\* og med plasma-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 106 celler /l (se pkt. 4.2).

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

Farmakokinetikken for darunavir 800 mg co-administreret med cobicistat 150 mg til pædiatriske patienter er blevet undersøgt hos 7 unge i alderen 12 til under 18 år med en vægt på mindst 40 kg i studiet GS-US-216-0128. Den geometriske middeleksponering (AUCtau) hos unge var den samme for darunavir og 19 % højere for cobicistat sammenlignet med de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik darunavir 800 mg co-administreret med cobicistat 150 mg i studiet GS-US-216-0130. Den forskel, der blev observeret for cobicistat, blev ikke anset for at være klinisk relevant.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Voksne i studiet****GS-US-216-0130, uge 24****(reference)a****middel (%CV)****GLSM** | **Voksne i studiet****GS-US-216-0128, dag 10****(test)b****middel (%CV)****GLSM** | **GLSM-forhold****(90 % CI)****(test/reference)** |
| N | 60c | 7 |  |
| **DRV PK-parameter** |  |  |  |
| AUCtau (t.ng/ml)d | 81.646 (32,2)77.534 | 80.877 (29,5)77.217 | 1,00 (0,79-1,26) |
| Cmax (ng/ml) | 7.663 (25,1)7.422 | 7.506 (21,7)7.319 | 0,99 (0,83-1,17) |
| Ctau (ng/ml)d | 1.311 (74,0)947 | 1.087 (91,6)676 | 0,71 (0,34-1,48) |
| **COBI PK-parameter** |  |  |  |
| AUCtau (t.ng/ml)d | 7.596 (48,1)7.022 | 8.741 (34,9)8.330 | 1,19 (0,95-1,48) |
| Cmax (ng/ml) | 991 (33,4)945 | 1.116 (20,0)1.095 | 1,16 (1,00-1,35) |
| Ctau (ng/ml)d | 32,8 (289,4)17,2e | 28,3 (157,2)22,0e | 1,28 (0,51-3,22) |

a Intensive PK-data i uge 24 fra studiedeltagere, som fik DRV 800 mg + COBI 150 mg.

b Intensive PK-data på dag 10 fra studiedeltagere, som fik DRV 800 mg + COBI 150 mg.

c N = 59 for AUCtau og Ctau.

d Koncentration ved prædosis (0 timer) blev anvendt som surrogat for koncentration ved 24 timer for så vidt angår estimering af AUCtau og Ctau i studiet GS-US-216-0128.

e N = 57 og N = 5 for GLSM for Ctau i henholdsvis studiet GS-US-216-0130 og studiet GS-US-216-0128.

*Ældre*

En populationsfarmakokinetisk analyse af hiv-inficerede patienter viste, at farmakokinetikken af darunavir ikke er betydeligt varierende i det evaluerede aldersinterval (18 – 75 år) hos hiv-inficerede patienter (N = 12, alder ≥ 65 år) (se pkt. 4.4). Der foreligger dog kun begrænsede data om patienter over 65 år.

*Køn*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste en lidt højere eksponering for darunavir (16,8 %) hos hiv-inficerede kvinder i forhold til mænd. Forskellen er ikke klinisk relevant.

*Nedsat nyrefunktion*

Resultater af et massebalancestudie med 14C-darunavir med ritonavir viste, at ca. 7,7 % af den administrerede dosis darunavir udskilles uomdannet i urinen.

Selvom darunavir ikke er blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, viste en populationsfarmakokinetisk analyse, at farmakokinetikken af darunavir ikke var signifikant påvirket hos hiv-inficerede patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl mellem 30 og 60 ml/min, N = 20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Darunavir metaboliseres og elimineres især i leveren. I et flerdosisstudie med darunavir co-administreret med ritonavir 600/100 mg to gange dagligt blev det vist, at de totale plasmakoncentrationer af darunavir hos forsøgspersoner med mildt (Child-Pugh-klasse A, N = 8) og moderat (Child-Pugh-klasse B, N = 8) nedsat leverfunktion var sammenlignelige med dem, der sås hos raske forsøgspersoner.

Dog var koncentrationen af ubundet darunavir henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh-klasse A) og 100 % (Child-Pugh-klasse B) højere. Den kliniske relevans af denne stigning kendes ikke, og darunavir bør derfor anvendes med forsigtighed. Effekten af svært nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af darunavir er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

*Graviditet og post partum*

Eksponeringen for total-darunavir og ritonavir efter indtagelse af 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt og 800/100 mg darunavir/ritonavir én gang dagligt som del af et antiretroviralt regime var generelt lavere under graviditet i forhold til *post partum*. For ubundet (dvs. aktivt) darunavir var de farmakokinetiske parametre dog mindre reduceret under graviditeten i forhold til *post partum* på grund af en stigning i den ubundne fraktion af darunavir under graviditeten i forhold til *post partum*.

|  |
| --- |
| **Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet og tredje****trimester af graviditeten og *post partum*** |
| **Farmakokinetik af****total-darunavir**(middel ± SD) | **Andet trimester af****graviditeten****(N = 12)a** | **Tredje trimester af****graviditeten****(N = 12)** | **Post partum****(6 – 12 uger)****(N = 12)** |
| Cmax, ng/ml | 4.668 ± 1.097 | 5.328 ± 1.631 | 6.659 ± 2.364 |
| AUC12h, ng.t/ml | 39.370 ± 9.597 | 45.880 ± 17.360 | 56.890 ± 26.340 |
| Cmin, ng/ml | 1.922 ± 825 | 2.661 ± 1.269 | 2.851 ± 2.216 |

a N = 11 for AUC12t

|  |
| --- |
| **Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 800/100 mg darunavir/ritonavir én gang dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet og tredje****trimester af graviditeten og *post partum*** |
| **Farmakokinetik af****total darunavir**(middel ± SD) | **Andet trimester af****graviditeten****(N = 17)** | **Tredje trimester af****graviditeten****(N = 15)** | **Post partum****(6-12 uger)****(N = 16)** |
| Cmax, ng/ml | 4.964 ± 1.505 | 5.132 ± 1.198 | 7.310 ± 1.704 |
| AUC24h, ng.t/ml | 62.289 ± 16.234 | 61.112 ± 13.790 | 92.116 ± 29.241 |
| Cmin, ng/ml | 1.248 ± 542 | 1.075 ± 594 | 1.473 ± 1.141 |

Hos kvinder, der fik 600/100 mg darunavir/ritonavir to gange dagligt i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for Cmax, AUC12t og Cmin for total-darunavir hhv. 28 %, 26 % og 26 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for Cmax, AUC12t og Cmin for total-darunavir hhv. 18 % og 16 % lavere og 2 % højere i forhold til *post partum*.

Hos kvinder, der fik 800/100 mg darunavir/ritonavir én gang dagligt i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for Cmax, AUC24t og Cmin for total-darunavir hhv. 33 %, 31 % og 30 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for Cmax, AUC24t og Cmin for total-darunavir hhv. 29 %, 32 % og 50 % lavere i forhold til *post partum*.

Behandling med darunavir/cobicistat 800/150 mg én gang daglig under graviditet fører til lav eksponering for darunavir. Hos kvinder, der fik darunavir/cobicistat i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for Cmax, AUC24t og Cmin for total-darunavir hhv. 49 %, 56 % og 92 % lavere i forhold til *post partum.* I tredje trimester af graviditeten var værdierne for Cmax, AUC24t og Cmin for total-darunavir hhv. 37 %, 50 % og 89 % lavere i forhold til *post partum*. Den ubundne fraktion var også væsentligt reduceret, herunder reduktioner i værdierne for Cmin på ca. 90 %. Hovedårsagen til disse lave eksponeringer er en markant reduktion i eksponering for cobicistat som følge af graviditetsassocieret enzyminduktion (se nedenfor).

|  |
| --- |
| **Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 800/150 mg****darunavir/cobicistat én gang daglig som del af et antiretroviralt regime i andet trimester af graviditeten, tredje trimester af graviditeten og *post partum*** |
| **Farmakokinetik for total-darunavir**(Gennemsnit ± SD) | **Andet trimester af****graviditeten****(N = 7)** | **Tredje trimester af****graviditeten****(N = 6)** | ***Postpartum* (6-12 uger)****(N = 6)** |
| Cmax, ng/ml | 4.340 ± 1.616 | 4.910 ± 970 | 7.918 ± 2.199 |
| AUC24t, ng.t/ml | 47.293 ± 19.058 | 47.991 ± 9.879 | 99.613 ± 34.862 |
| Cmin, ng/ml | 168 ± 149 | 184 ± 99 | 1.538 ± 1.344 |

Eksponeringen for cobicistat var lavere under graviditeten, hvilket muligvis kan føre til

suboptimalboostning af darunavir. I andet trimester af graviditeten var værdierne for Cmax, AUC24t og Cmin for cobicistat hhv. 50 %, 63 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for Cmax, AUC24t og Cmin for cobicistat hhv. 27 %, 49 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er blevet udført toksikologiske dyrestudier ved eksponeringer op til kliniske eksponeringsniveauer med darunavir administreret alene til mus, rotter og hunde og i kombination med ritonavir til rotter og hunde.

I toksikologistudier med gentagne doser til mus, rotter og hunde var der kun begrænset virkning af behandling med darunavir. Hos gnavere var de identificerede målorganer det hæmatopoietiske system, blodkoagulationssystemet, leveren og skjoldbruskkirtlen. Der blev observeret et variabelt men begrænset fald i parametre for røde blodlegemer samt stigninger i aktiveret, partiel tromboplastintid.

Der blev observeret ændringer i leveren (hepatocellulær hypertrofi, vakuolisering, forhøjede leverenzymer) og skjoldbruskkirtlen (follikulær hypertrofi). Hos rotter medførte kombinationen af darunavir og ritonavir en lille stigning i virkningen på parametrene for røde blodlegemer, lever og skjoldbruskkirtel og øget incidens af langerhansk pankreasfibrose (kun hos hanrotter) sammenlignet med behandling med darunavir alene. Hos hunde blev der ikke identificeret nogen større toksicitetsfund eller målorganer op til eksponeringer svarende til klinisk eksponering ved den anbefalede dosis.

I studiet med rotter faldt antallet af corpora lutea og implantationer ved tilstedeværelse af maternel toksicitet. Ellers var der ingen virkninger på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling med op til 1.000 mg/kg/dag og eksponeringsniveauer under det humane niveau ved den klinisk anbefalede dosis (½ AUC). Op til det samme dosisniveau var der ingen teratogenicitet med darunavir administreret alene hos rotter og kaniner og heller ikke hos mus, når de blev behandlet i kombination med ritonavir. Eksponeringsniveauerne var lavere end ved den anbefalede kliniske dosis til mennesker. I en vurdering af præ- og postnatal udvikling hos rotter medførte darunavir med og uden ritonavir en forbigående reduktion i vægtstigning hos afkommet inden fravænning, og åbning af øjne og ører skete lidt senere end normalt. Darunavir i kombination med ritonavir medførte et fald i antallet af unger, der udviste forskrækkelsesrespons på dag 15 af diegivningen, og en reduceret overlevelse for ungerne i dieperioden.

Disse virkninger kan være sekundære til ungernes eksponering for det aktive stof via mælken og/eller maternel toksicitet. Ingen funktioner efter fravænning blev påvirket af darunavir alene eller i kombination med ritonavir. Hos unge rotter, der fik darunavir indtil dag 23 – 26, blev der observeret øget mortalitet med krampeanfald hos nogle dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydeligt højere end hos voksne rotter efter sammenlignelige doser i mg/kg ved en alder på mellem 5 og 11 dage. I en alder på over 23 dage var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen hos voksne rotter. Det er sandsynligt, at den øgede eksponering i hvert fald til dels skyldtes, at de lægemiddel­metaboliserende enzymer ikke er fuldt udviklede hos unge rotter. Der blev ikke konstateret behandlingsrelateret mortalitet hos unge rotter, der fik en dosis på 1.000 mg/kg darunavir (enkeltdosis) i en alder på 26 dage eller en dosis på 500 mg/kg (gentagen dosis) i alderen fra 23 til 50 dage, og eksponeringen og toksicitetsprofilen var sammenlignelige med dem, der blev observeret hos voksne rotter.

På grund af usikkerheden omkring udviklingshastigheden af den humane blod-hjerne-barriere og leverenzymer bør darunavir plus lavdosis-ritonavir ikke bruges til pædiatriske patienter under 3 år.

Darunavir er blevet vurderet for karcinogent potentiale ved oral tvangsfodring af mus og rotter i op til 104 uger. Daglige doser på 150, 450 og 1.000 mg/kg blev administreret til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg blev administreret til rotter. Dosisrelaterede stigninger i incidensen af hepatocellulære adenomer og karcinomer blev observeret hos både hanner og hunner af begge arter. Follikelcelleadenomer i skjoldbruskkirtlen blev observeret hos hanrotter. Administration af darunavir forårsagede ikke en statistisk signifikant stigning i incidensen af andre benigne eller maligne neoplasmer hos mus eller rotter. De observerede hepatocellulære tumorer og tumorer i skjoldbruskkirtlen hos gnavere anses for at være af begrænset relevans for mennesker. Gentagen administration af darunavir til rotter forårsagede induktion af mikrosomale enzymer i leveren og øgede eliminationen af skjoldbruskkirtelhormoner, hvilket prædisponerer rotter, men ikke mennesker, for neoplasmer i skjoldbruskkirtlen. Ved de højeste af de testede doser var den systemiske eksponering (baseret på AUC) for darunavir mellem 0,4- og 0,7-foldig (mus) og 0,7- og 1-foldig (rotter) i forhold til den observerede eksponering hos mennesker ved de anbefalede terapeutiske doser.

Efter 2 års administration af darunavir ved en eksponering på niveau med eller under den humane eksponering blev der observeret nyreændringer hos mus (nefrose) og rotter (kronisk progressiv nefropati).

Darunavir var ikke mutagent eller genotoksisk i et sæt *in vitro*- og *in vivo*-analyser, herunder bakteriel revers mutation (Ames), kromosomafvigelse i humane lymfocytter og *in vivo*-mikronukleustest hos mus.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Indre tabletdel

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K30

Crospovidon

Silica, kolloid vandfri

Ydre tabletdel

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Overtræk (rødt) bestående af:

Polyvinylalkohol (E1203)

Macrogoler (E1521)

Jernoxid, rød (E172)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig beholder af højdensitetspolyethylen med børnesikret skruelåg af polypropylen (PP) og forsegling og en indlægsseddel, i papæske.

Pakningsstørrelser

1 beholder á 30 stk og 3 beholdere á 30 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59590

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. juni 2024