

 4. september 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Darunavir "Sandoz", filmovertrukne tabletter 600 mg**

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

30098

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Darunavir "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg darunavir.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,592 mg sunset yellow FCF (E 110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Orange, oval filmovertrukket tablet præget med “600” på den ene side og glat på den anden side.

Størrelse: ca. 20,1 mm x 10,1 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Darunavir "Sandoz", administreret sammen med lavdosis ritonavir, er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af patienter med human immundefektvirus (hiv-1)-infektion (se pkt. 4.2).

Darunavir "Sandoz" tabletter kan anvendes til at sammensætte passende behandlingsregimer (se pkt. 4.2):

* til behandling af hiv-1-infektion hos voksne patienter, som tidligere har været i antiretroviral behandling (ART-erfarne), inklusive patienter, der tidligere har fået omfattende præmedicinering
* til behandling af hiv-1-infektion hos pædiatriske patienter fra 3 år med en legemsvægt på mindst 15 kg.

I forbindelse med beslutningen om at påbegynde behandling med Darunavir "Sandoz", administreret sammen med lavdosis ritonavir, skal den enkelte patients behandlingsanamnese og de mutationsmønstre, der er forbundet med forskellige lægemidler, overvejes nøje. Genotype- og fænotypebestemmelse (hvor det er muligt) og behandlingsanamnese skal være vejledende for brugen af Darunavir "Sandoz" (se pkt. 4.2, 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 "Sandoz" skal patienterne rådgives om ikke at ændre doseringen eller lægemiddelformen eller stoppe med behandlingen undtagen efter aftale med lægen.

Dosering

Darunavir "Sandoz" skal altid gives oralt med lavdosis ritonavir som en farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Produktresuméet for ritonavir skal derfor læses, inden behandling med Darunavir "Sandoz" påbegyndes.

*ART-erfarne voksne patienter*

Den anbefalede dosis er 600 mg to gange daglig sammen med ritonavir 100 mg to gange daglig i forbindelse med et måltid.

*ART-naive voksne patienter*

Se doseringsanbefalingerne til ART-naive patienter i produktresuméet for darunavir 400 mg og 800 mg tabletter.

*ART-naive pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 15 kg)*

Den vægtbaserede dosis af Darunavir "Sandoz" og ritonavir til pædiatriske patienter fremgår af tabellen nedenfor.

|  |
| --- |
| **Anbefalet dosis af darunavir tabletter og ritonavira til behandlingsnaive pædiatriske patienter (3 til 17 år)** |
| **Legemsvægt (kg)** | **Dosis (en gang daglig i forbindelse med et måltid)** |
| ≥ 15 kg til < 30 kg | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir en gang daglig |
| ≥ 30 kg til < 40 kg | 675 mg darunavir/100 mg ritonavir en gang daglig |
| ≥ 40 kg | 800 mg darunavir/100 mg ritonavir en gang daglig |

a ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

*ART-erfarne pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 15 kg)*

Det anbefales sædvanligvis at tage Darunavir "Sandoz" to gange daglig med ritonavir i forbindelse med et måltid.

Et dosisregime med Darunavir "Sandoz" taget med ritonavir en gang daglig i forbindelse med et måltid kan anvendes til patienter, der tidligere har været eksponeret for antiretrovirale lægemidler, men 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.

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

Den vægtbaserede dosis af Darunavir "Sandoz" og ritonavir til pædiatriske patienter fremgår af tabellen nedenfor. Den anbefalede dosis af Darunavir "Sandoz" sammen med lavdosis ritonavir bør ikke overstige den anbefalede dosis til voksne (600/100 mg to gange daglig eller 800/100 mg en gang daglig).

|  |
| --- |
| **Anbefalet dosis af darunavir tabletter og ritonavira til ART-erfarne pædiatriske patienter (3 til 17 år)** |
| **Legemsvægt (kg)** | **Dosis (en gang daglig i forbindelse med et måltid)** | **Dosis (to gange daglig i forbindelse med et måltid)** |
| ≥ 15 kg–< 30 kg | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir en gang daglig | 375 mg darunavir/50 mg ritonavir to gange daglig |
| ≥ 30 kg–< 40 kg | 675 mg darunavir/100 mg ritonavir en gang daglig | 450 mg darunavir/60 mg ritonavir to gange daglig |
| ≥ 40 kg | 800 mg darunavir/100 mg ritonavir en gang daglig | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir to gange daglig |

a ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Bestemmelse af hiv-genotype anbefales hos ART-erfarne pædiatriske patienter. Hvis hivgenotypebestemmelse ikke er gennemførlig, anbefales dosisregimet med Darunavir "Sandoz"/ritonavir en gang daglig til hiv-proteasehæmmer-naive pædiatriske patienter, og regimet med to daglige doseringer til hiv-proteasehæmmer-erfarne patienter.

*Rådgivning om glemte doser*

Hvis en dosis Darunavir "Sandoz" og/eller ritonavir glemmes i op til 6 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal patienterne informeres om snarest muligt at tage den ordinerede dosis Darunavir "Sandoz" og ritonavir sammen med et måltid. Hvis det bliver opdaget senere end 6 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige behandlingsplan.

Nedenstående vejledning er baseret på halveringstiden for darunavir i tilstedeværelse af ritonavir på 15 timer og på et anbefalet dosisinterval på ca. 12 timer.

Hvis en patient kaster op inden for 4 timer efter indtagelse af lægemidlet, skal der tages endnu en dosis af Darunavir "Sandoz" sammen med ritonavir i forbindelse med et måltid så hurtigt som muligt. Hvis en patient kaster op mere end 4 timer efter indtagelse af lægemidlet, skal patienten ikke tage endnu en dosis af Darunavir "Sandoz" sammen med ritonavir før det sædvanlige tidspunkt for næste dosis.

Særlige populationer

*Ældre*

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om denne population, og Darunavir "Sandoz" 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 "Sandoz" anvendes med forsigtighed til disse patienter. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med svært nedsat leverfunktion. En alvorlig leverfunktionsnedsættelse kan medføre et øget niveau af darunavir og en forværring af stoffets sikkerhedsprofil. Darunavir "Sandoz" 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*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatriske patienter*

Darunavir "Sandoz"/ritonavir bør ikke anvendes til børn med en legemsvægt under 15 kg, da dosis til denne population ikke er påvist hos tilstrækkeligt mange patienter (se pkt. 5.1).

Darunavir "Sandoz"/ritonavir bør ikke anvendes til børn under 3 år af sikkerhedsmæssige grunde (se pkt. 4.4 og 5.3).

Den vægtbaserede dosis af Darunavir "Sandoz" og ritonavir til pædiatriske patienter fremgår af tabellen ovenfor.

*Graviditet og post partum*

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

Administration

Patienterne bør vejledes i at tage Darunavir "Sandoz" sammen med 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.

Kombination af stærke CYP3A-induktorer såsom rifampicin og Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af kombinationsproduktet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af naturlægemidler, der indeholder perikon *(Hypericum perforatum)* (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Darunavir "Sandoz", med lavdosis ritonavir, og aktive stoffer, der er meget afhængige af CYP3A for eliminering, og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hændelser. Disse aktive stoffer omfatter f.eks.:

* alfuzosin
* amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, quinidin, ranolazin,
* astemizol, terfenadin
* colchicin ved anvendelse til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.5)
* sekalealkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
* elbasvir/grazoprevir
* cisaprid
* dapoxetin
* domperidon
* naloxegol
* lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol (antipsykotika) (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 ”Sandoz” skal altid gives oralt sammen med lavdosis ritonavir, som farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.2). Produktresumeet for ritonavir, som det måtte være relevant, skal derfor læses, inden behandling med Darunavir ”Sandoz” 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 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 en gang daglig

Darunavir "Sandoz" anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis ritonavir en gang daglig 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 "Sandoz" 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 "Sandoz"/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).

Ældre

Da der kun foreligger begrænsede oplysninger om brug af Darunavir "Sandoz" til patienter over 65 år, skal der udvises forsigtighed ved administration af Darunavir "Sandoz" til ældre patienter, for hvilke 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 "Sandoz" 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 "Sandoz" 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 for 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 "Sandoz"/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 "Sandoz"/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 "Sandoz"/ritonavir, bør det overvejes omgående at seponere behandlingen eller indstille den midlertidigt.

Patienter med co-eksisterende tilstande

*Nedsat leverfunktion*

Sikkerheden og virkningen af Darunavir "Sandoz" er ikke blevet fastslået hos patienter med alvorlige, underliggende leversygdomme, og Darunavir "Sandoz" er derfor kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion.

På grund af en stigning i plasmakoncentrationen af ubundet darunavir bør Darunavir "Sandoz" anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Der gælder ingen særlige sikkerhedsregler eller dosisjusteringer for darunavir/ritonavir for patienter med nedsat nyrefunktion. Da darunavir og ritonavir i høj grad binder sig til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at disse lægemidler vil blive fjernet i signifikant grad ved hæmodialyse eller peritoneal­dialyse. Derfor er der ingen særlige sikkerhedsregler eller dosisjusteringer for disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

*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 (protease­hæmmere). Hos nogle patienter blev der givet supplerende faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsatte behandlingen med PI 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. Tilstande med forhøjet lipid 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 studie med darunavir med lavdosis ritonavir.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.8).

Interaktioner med lægemidler

Adskillige af interaktionsstudierne er blevet udført med darunavir ved lavere doser end anbefalet. Effekten på co-administreret medicin er derfor muligvis undervurderet, og klinisk sikkerhedsmonitorering kan være indiceret. For fuldstændig information om interaktioner med anden medicin, se pkt. 4.5.

Efavirenz i kombination med boostet darunavir en gang daglig kan medføre suboptimal darunavir Cmin. Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med darunavir, bør der anvendes et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange daglig. Se produktresuméet for darunavir 150 mg, 300 mg eller 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).

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

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

 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 Pgp, kan forårsage øget systemisk eksponering for sådanne lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge både den terapeutiske virkning og bivirkninger.

Samtidig administration af darunavir/ritonavir og lægemidler med aktiv(e) metabolit(ter), der bliver dannet via CYP3A4, kan resultere i nedsat plasmakoncentration af den/de aktiv(e) metabolit(ter), hvilket potentielt kan medføre nedsat terapeutisk virkning af disse lægemidler (se interaktionstabellen nedenfor).

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).

Den samlede farmakokinetiske, forstærkende effekt af ritonavir medførte en ca. 14-fold 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 daglig. Derfor bør Darunavir "Sandoz" kun anvendes i kombination med lavdosis ritonavir som en farmakokinetisk forstærker (se pkt. 4.4 og 5.2).

Et klinisk studie, hvor der anvendtes flere forskellige lægemidler, der metaboliseres af cytochrom CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, viste 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/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/ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin) og CYP2C19 (såsom methadon) kan resultere i nedsat systemisk eksponering af 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 af disse lægemidler, hvilken 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, der påvirker eksponeringen for darunavir/ritonavir*

Darunavir og ritonavir metaboliseres via CYP3A. Lægemidler, der inducerer CYP3A-aktivitet, ville forventes at øge clearance af darunavir og ritonavir, hvilket medfører en lavere plasmakoncentration af darunavir og ritonavir (f.eks. rifampicin, perikon, lopinavir). Co-administration af darunavir og ritonavir og andre lægemidler, der hæmmer CYP3A, kan nedsætte clearance af darunavir og ritonavir og kan medføre øgede plasmakoncentrationer af darunavir og ritonavir (f.eks. indinavir, azol-antimykotika som clotrimazol). Disse interaktioner er beskrevet i interaktionstabellen neden for.

Interaktionstabel

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”).

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 Dosering). Virkningen på co-administrerede lægemidler kan således være undervurderet, og klinisk monitorering af sikkerhed kan være indiceret.

Listen nedenfor med eksempler på lægemiddelinteraktioner er ikke fyldestgørende. Derfor skal produktinformationen for hvert lægemiddel, som administreres sammen med darunavir, gennemgås for information releteret 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 | Darunavir "Sandoz" co-administreret med lavdosis ritonavir og dolutegravir kan bruges uden dosisjustering. |
| Raltegravir | Nogle kliniske studier tyder på, at raltegravir kan forårsage et beskedent fald i darunavirs plasmakoncentration. | Aktuelt synes raltegravirs påvirkning af darunavirs plasmakoncentration ikke at være klinisk relevant. Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og raltegravir uden dosisjusteringer. |
| ***Nukleosid-revers–transkriptase-hæmmere (NRTI'er)*** |
| Didanosin400 mg x 1 | didanosin AUC ↓ 9%didanosin Cmin ND didanosin Cmax ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↔ darunavir Cmax ↔ | Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og didanosin uden dosisjusteringer.Didanosin skal administreres på tom mave, således at det bliver administreret 1 time før eller 2 timer efter Darunavir "Sandoz"/ritonavir, taget sammen med føde. |
| Tenofovir disoproxil245 mg x 1 | 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 Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir gives i kombination med tenofovir disoproxil, især hos patienter med underliggende systemisk eller renal sygdom eller hos patienter, der tager nefrotoksiske midler. |
| Emtricitabin/tenofovir alafenamid | Tenofoviralafenamid ↔ tenofovir ↑ | Den anbefalede dosis af emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg x1, når det anvendes sammen med Darunavir “Sandoz” med lavdosis ritonavir. |
| AbacavirEmtricitabinLamivudinStavudinZidovudin | Ikke undersøgt. På baggrund af de forskellige eliminationsveje for de andre NRTI, zidovudin, emtricitabin, stavudin, lamivudin, der primært udskilles via nyrerne, og abacavir, som ikke metaboliseres via CYP, forventes der ikke nogen lægemiddelinteraktioner for disse lægemidler og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir. | Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og disse NRTI’er uden |
| ***Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'er)*** |
| Efavirenz600 mg x 1 | 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 "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir gives i kombination med efavirenz.Efavirenz i kombination med Darunavir "Sandoz"/ritonavir 800/100 mg x 1 kan medføre suboptimal darunavir Cmin.Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med Darunavir "Sandoz"/ritonavir, bør der anvendes et regime med Darunavir "Sandoz"/ritonavir 600/100 mg x 2 (se pkt. 4.4). |
| Etravirin100 mg x 2 | etravirin AUC ↓ 37%etravirin Cmin ↓ 49% etravirin Cmax ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir Cmin ↔ darunavir Cmax ↔ | Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og etravirin **200 mg x 2** uden dosisjusteringer. |
| Nevirapin200 mg x 2 | nevirapin AUC ↑ 27%nevirapin Cmin ↑ 47%nevirapin Cmax ↑ 18%#darunavir: koncentrationerne var i overensstemmelse med historiske data.(↑ nevirapin fra CYP3A-hæmning) | Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og nevirapin uden dosisjusteringer. |
| Rilpivirin150 mg x 1 | rilpivirin AUC ↑ 130%rilpivirin Cmin ↑ 178% rilpivirin Cmax ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↓ 11% darunavir Cmax ↔ | Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og rilpivirin uden dosisjusteringer. |
| ***Proteasehæmmere (PI) –uden yderligere co-administration af lavdosis ritonavir* †** |
| Atazanavir300 mg x 1 | atazanavir AUC ↔atazanavir Cmin ↑ 52%atazanavir Cmax ↓ 11%#darunavir AUC ↔#darunavir Cmin ↔#darunavir Cmax ↔Atazanavir: Sammenligning afatazanavir/ritonavir 300/100 mg x 1 vsatazanavir 300 mg x 1 i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2.Darunavir: Sammenligning afdarunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vsdarunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 ikombination med atazanavir 300 mg x 1. | Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og atazanavir uden dosisjusteringer. |
| Indinavir800 mg x 2 | indinavir AUC ↑ 23%indinavir Cmin ↑ 125%indinavir Cmax ↔#darunavir AUC ↑ 24%#darunavir Cmin ↑ 44%#darunavir Cmax ↑ 11%Indinavir: sammenligning afindinavir/ritonavir 800/100 mg x 2 vsindinavir/darunavir/ritonavir800/400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med indinavir 800 mg x 2. | Ved kombination af indinavir og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir kan dosisjustering af indinavir fra 800 mg x 2 til 600 mg x 2 være nødvendig pga. intolerans. |
| Saquinavir1,000 mg x 2 | #darunavir AUC ↓ 26%#darunavir Cmin ↓ 42%#darunavir Cmax ↓ 17%saquinavir AUC ↓ 6%saquinavir Cmin ↓ 18%saquinavir Cmax ↓ 6%Saquinavir: sammenligning afsaquinavir/ritonavir 1.000/100 mg x 2 vs saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg x 2.Darunavir: sammenligning afdarunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vsdarunavir/ritonavir 400/100 mg ikombination med saquinavir 1.000 mg x 2. | Det anbefales ikke at kombinere saquinavir med Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir. |
| ***Proteasehæmmere (PI) - med co-administration af lavdosis ritonavir* †** |
| Lopinavir/ritonavir400/100 mg x 2Lopinavir/ritonavir533/133.3 mg x 2 | 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 eksponering (AUC) af darunavir med 40 % er de rette doser af kombinationen ikke blevet fastlagt. Derfor er samtidig brug af kombinationsproduktet lopinavir/ritonavir og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **CCR5-HÆMMER** |
| Maraviroc150 mg x 2 | maraviroc AUC ↑ 305%maraviroc Cmin NDmaraviroc Cmax ↑ 129%darunavir, ritonavir-koncentrationer er i overensstemmelse med de historiske data. | Maraviroc-dosis skal være 150 mg x 2, når det administreres sammen med Darunavir "Sandoz" og lavdosis ritonavir. |
| **Alfa1-RECEPTOR\_ANTAGONISTER** |
| Alfuzosin | Baseret på teoretiske overvejelser forventes Darunavir "Sandoz" at øge plasmakoncentrationen af alfuzosin (CYP3A-hæmning) | Samtidig administration af Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **ANÆSTETIKA** |
| Alfentanil | Ikke undersøgt. Alfentanil metaboliseres via CYP3A og kan dermed hæmmes af Darunavir "Sandoz" co-administreret med lavdosis ritonavir. | Samtidig brug med boostet Darunavir "Sandoz" og lavdosis ritonavir kan nødvendiggøre nedsættelse af alfentanildosis og kræver monitorering for risici i forbindelse med forlænget eller forsinket respirationsdepression. |
| **MIDLER MOD ANGINA PECTORIS/ANTIARYTMIKA** |
| DisopyramidFlecainidLidocain (systemisk)Mexiletin PropafenonAmiodaron Bepridil DronedaronIvabradinQuinidinRanolazin | Ikke undersøgt. Darunavir "Sandoz" forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antiarytmika.(CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning) | Der skal udvises forsigtighed, og om muligt anbefales monitorering af terapeutisk koncentration for disse antiarytmika ved co-administration med Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir.Darunavir "Sandoz" co-administreret med lavdosis ritonavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, quinidin 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 Pg-p (P-glykoprotein)) | Da digoxin har et snævert terapeutisk indeks, anbefales det at starte med at udskrive den lavest mulige dosis digoxin, hvis der skal gives digoxin til patienter i behandling med darunavir/ritonavir.Dosis af digoxin skal titreres forsigtigt for at opnå den ønskede kliniske effekt samtidig med, at patientens generelle kliniske tilstand vurderes. |
| **ANTIBIOTIKA** |
| Clarithromycin500 mg x 2 | 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 "Sandoz"/ritonavir.(↑ clarithromycin fra CYP3A-hæmning og mulig P-gp-hæmning (P-glykoprotein)) | Der skal udvises forsigtighed, når clarithromycin kombineres medDarunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir.For patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for clarithromycin for oplysninger om dosis. |
| **ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER** |
| ApixabanRivaroxaban | Ikke undersøgt. Co-administration af boostet Darunavir "Sandoz" med disse antikoagulantia kan øge koncentrationerne af antikoagulanset.(CYP3A- og/eller P-gp-hæmning) | Brug af boostet Darunavir "Sandoz" sammen med et direkte oralt antikoagulans (DOAK), der metaboliseres af CYP3A4 og transporteres af P-gp frarådes, da det kan medføre en øget blødningsrisiko. |
| DabigatranetexilatEdoxabanTicagrelorClopidogrel | dabigatranetexilat (150 mg):darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdosis:dabigatran AUC ↑ 72 %dabigatran Cmax ↑ 64 %darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt:dabigatran AUC ↑ 18 %dabigatran Cmax ↑ 22 % Baseret på teoretiske overvejelser kan co-administration af boostet Darunavir “Sandoz” med ticagrelor øge koncentrationen af ticagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoprotein-hæmning).Ikke undersøgt. Co-administration af clopidogrel med boostet Darunavir "Sandoz" forventes at reducere plasmakoncentrationen af clopidogrels aktive metabolit, hvilket kan reducere clopidogrels trombocythæmmende virkning. | Darunavir/ritonavir:Klinisk monitorering og/eller dosisreduktion af DOAK’et skal overvejes ved co-administration af Darunavir “Sandoz”/ritonavir og et DOAK, som transporteres af P-gp, men som ikke metaboliseres af CYP3A4, herunder dabigatranetexilat og edoxaban. Samtidig administration af boostet Darunavir “Sandoz” og ticagrelor er kontraindiceret (se pkt. 4.3).Co-administration af clopidogrel med boostet Darunavir "Sandoz" frarådes. Det anbefales at bruge andre trombocythæmmende midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller –induktion (f.eks. prasugrel). |
| Warfarin | Ikke undersøgt. Warfarinkoncentrationer kan blive påvirket ved samtidig administration af darunavir med lavdosis ritonavir. | Det anbefales at monitorere INR (International normaliseret ratio), når warfarin kombineres med Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir. |
| **ANTIEPILEPTIKA** |
| PhenobarbitalPhenytoin | Ikke undersøgt. Phenobarbital og Phenytoin forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og dets farmakoforstærker.(induktion af CYP-enzymer) | Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir bør ikke anvendes i kombination med disse lægemidler. |
| Carbamazepin200 mg x 2 | carbamazepin AUC ↑ 45%carbamazepin Cmin ↑ 54% carbamazepin Cmax ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↓ 15% darunavir Cmax ↔ | Der er ikke anbefalet dosisjustering af Darunavir "Sandoz"/ritonavir. Hvis der er behov for at kombinere Darunavir "Sandoz"/ritonavir med carbamazepin, skal patienterne monitoreres for potentielle carbamazepinrelaterede bivirkninger. Carbamazepin koncentrationer skal monitoreres og der dosistitreres til et passende respons. På baggrund af observationer kan der være behov for, at carbamazepin­doseringen skal reduceres med 25-50 % ved samtidig behandling med Darunavir "Sandoz"/ritonavir. |
| Clonazepam | Ikke undersøgt. Co-administration af boostet Darunavir “Sandoz” med clonazepam kan øge koncentrationen af clonazepam (CYP3A hæmning). | Klinisk monitorering anbefales, når boostet Darunavir “Sandoz” administreres sammen med clonazepam. |
| **ANTIDEPRESSIVA** |
| Paroxetin20 mg x 1Sertralin50 mg x 1AmitriptylinDesipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon | 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 ↔Samtidig brug af Darunavir "Sandoz" co-administreret med lavdosis ritonavir og disse antidepressiva kan øge koncentrationerne af antidepressivummet.(CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning) | Hvis antidepressiva co-administreres med Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir, anbefales dosistitrering af antidepressivummet ud fra en klinisk vurdering af antidepressivt respons. Ydermere skal patienter, der får en stabil dosis af disse antidepressiva, og som starter behandling med Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir, monitoreres for antidepressivt respons.Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir og disse antidepressiva, og det kan være nødvendigt at justere dosis af antidepressivummet. |
| **ANTIEMETIKA** |
| Domperidon | Ikke undersøgt. | Co-administration af domperidon og boostet darunavir er kontraindiceret. |
| **ANTIMYKOTIKA** |
| Voriconazol | Ikke undersøgt. Ritonavir kan nedsætte plasmakoncentrationen af voriconazol.(induktion af CYP450-enzymerne) | Voriconazol bør ikke kombineres med Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir, medmindre en risk/benefitvurdering retfærdiggør brug af voriconazol. |
| FluconazolIsavuconazolItraconazolPosaconazolClotrimazol | Ikke undersøgt. Darunavir kan øge plasmakoncentrationen af antimykotika 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 darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir kan øge plasma­koncentrationen af darunavir.Darunavir AUC24h ↑ 33 % (baseret på en populationsfarmakokinetisk 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 cochicin og darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir kan øge eksponeringen for colchicin (CYP3A og/eller P-gp hæmmer). | Dosisreduktion eller seponering af colchicin anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir er nødvendig. Colchicin sammen med Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir 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, og 60 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 Darunavir "Sandoz" 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 tab af virologisk respons og resistensudvikling (CYP-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. | Kombinationen af rifapentin og Darunavir "Sandoz" med samtidig lavdosis ritonavir frarådes.Kombinationen af rifampicin og Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir 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 af rifabutin imellem behandling med 300 mg x 1 og 150 mg hver anden dag i kombination medDarunavir "Sandoz"/ritonavir (600/100 mg x 2). Studiet viste samtidig en ca. 10 gange forøgelse af den daglige eksponering af den aktive metabolit 25-O-desacetylrifabutin. Desuden blev AUC for totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25-O-desacetyl metabolit) forøget 1,6 gange, mens Cmax forblev sammenlignelig.Der mangler data på sammenligning med en referencedosis på 150 mg x 1.(Rifabutin er en induktor af og substrat for CYP3A.) Der er observeret øget systemisk eksponering af darunavir ved samtidig brug af rifabutin (150 mg hver anden dag) og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med 100 mg ritonavir. | For patienter, der får kombinationsbehandling med Darunavir “Sandoz” og ritonavir, er det nødvendigt at reducere dosis af rifabutin med 75 % af den sædvanlige dosis på 300 mg/dag (f.eks. rifabutin 150 mg hver anden dag) samt en skærpelse i overvågningen af rifabutinrelaterede bivirkninger. I tilfælde af sikkerhedsmæssige risici skal det overvejes at forlænge doseringsintervallet yderligere og/eller monitorere rifabutinniveauerne.Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt behandling af tuberkulose hos hivinficerede patienter.På baggrund af sikkerhedsprofilen for Darunavir "Sandoz"/ritonavir giver denne øgede eksponering af darunavir ved samtidig administration af rifabutin ikke anledning til en justering af dosis for Darunavir "Sandoz"/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. |
| **ANTINEOPLASTIKA** |
| DasatinibNilotinib VinblastinVincristinEverolimusIrinotecan | Ikke undersøgt. Darunavir "Sandoz" forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antineoplastika.(CYP3A-hæmning) | Koncentrationerne af disse lægemidler kan øges ved co-administration med Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir, 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 Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir.Samtidig brug af everolimus eller irinotecan og Darunavir "Sandoz" co-administreret med lavdosis ritonavir frarådes. |
| **ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA** |
| Quetiapin | Ikke undersøgt. Darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antipsykotika (CYP3A-hæmning). | Samtidig administration af Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir og quetiapin er kontraindiceret, da quetiapin-relateret toksicitet derved kan øges. En øget koncentration af quetiapin kan føre til koma (se pkt. 4.3) |
| PerphenazinRisperidonThioridazinLurasidonPimozidSertindol | Ikke undersøgt. Darunavir "Sandoz" 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 Darunavir "Sandoz" co-administreret med lavdosis ritonavir.Samtidig administration af Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir, lurasidon og pimozid eller sertindol er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| **BETABLOKERE** |
| CarvedilolMetoprololTimolol | Ikke undersøgt. Darunavir "Sandoz" forventes at øge plasmakoncentrationen af disse betablokkere.(CYP2D6-hæmning) | Klinisk monitorering anbefales vedco-administration af Darunavir "Sandoz" med betablokkere. En lavere dosis af betablokkeren bør overvejes. |
| **CALCIUMANTAGONISTER** |
| AmlodipinDiltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil | Ikke undersøgt. Darunavir "Sandoz", co-administreret med lavdosis ritonavir 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 Darunavir "Sandoz" og lavdosis ritonavir. |
| **KORTIKOSTEROIDER** |
| Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon) | Fluticason: I et klinisk studie hvor ritonavir 100 mg kapsler to gange daglig blev administreret samtidig med 50 μg intranasalt fluticasonpropionat (4 gange daglig) 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 endnu ikke.Andre kortikosteroider: Interaktion er ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af disse lægemidler kan øges ved administration sammen med darunavir med lavdosis ritonavir, hvilket kan medføre nedsat serumcortisol. | Samtidig brug af Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir og kortikosteroider (alle administrationsveje), der metaboliseres via CYP3A kan øge risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger, 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 kortikosteroid-bivirkninger.Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. beclomethason, 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 Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir. |
| **ENDOTELINRECEPTOR-ANTAGONISTER** |
| Bosentan | Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af bosentan og darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af bosentan.Bosentan forventes at reducere plasmakoncentrationen af darunavir og/eller dets farmakoforstærker (CYP3A-induktion). | Ved samtidig administration af Darunavir "Sandoz" og lavdosis ritonavir skal patienten monitoreres for tolerabilitet af bosentan. |
| **DIREKTE VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER MOD HEPATITIS C-VIRUS (HCV)** |
| ***NS3-4A-proteasehæmmere*** |
| Elbasvir/grazoprevir | Darunavir “Sandoz” med lavdosis ritonavir kan øge eksponeringen for grazoprevir (CYP3A- og OATP1B-hæmning). | Samtidig brug af Darunavir “Sandoz” med lavdosis ritonavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet Darunavir “Sandoz” øge eksponeringen for glecaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3- hæmning) | Det frarådes at co-administrere boostet Darunavir “Sandoz” og glecaprevir/pibrentasvir. |
| **NATURLÆGEMIDLER** |
| Perikon*(Hypericum perforatum)* | Ikke undersøgt. Perikon forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og ritonavir.(CYP-induktion) | Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir må ikke anvendes samtidig med produkter, der indeholder perikon *(Hypericum perforatum)* (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede tager perikon, bør behandlingen med perikon seponeres, og om muligt måles det virale niveau. Eksponering over 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 darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir(CYP3A-hæmning) | Øgede plasmakoncentrationer af lovastatin eller simvastatin kan forårsage myopati, herunder rhabdomyolyse. Samtidig brug af lovastatin eller simvastatin og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Atorvastatin10 mg x 1 | atorvastatin AUC ↑ 3-4 gangeatorvastatin Cmin ↑ ≈5.5-10 gangeatorvastatin Cmax ↑ ≈2 gange#darunavir/ritonavir | Hvis der er behov for administration af atorvastatin og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir, anbefales det at starte med en atorvastatindosis på 10 mg x 1.Derefter kan dosis af atorvastatin øges gradvist på grundlag af det kliniske respons. |
| Pravastatin40 mg enkeltdosis | pravastatin AUC ↑ 81%pravastatin Cmin NDpravastatin Cmax ↑ 63%en op til 5 gangs forøgning blev set hos en begrænset undergruppe af forsøgspersoner | Hvis der er behov for administration af pravastatin og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir, anbefales det at starte med den lavest mulige dosis af pravastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerhed/bivirkninger. |
| Rosuvastatin10 mg x 1 | rosuvastatin AUC ↑ 48%║rosuvastatin Cmax ↑ 144%║║ baseret på offentliggjorte data med darunavir/ritonavir | Hvis der er behov for administration af rosuvastatin og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir, anbefales det at starte med den lavest mulige dosis af rosuvastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerhed/bivirkninger. |
| **ANDRE LIPIDMODIFICERENDE MIDLER** |
|  |
| Lomitapid | Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administreret boostet Darunavir “Sandoz” at øge eksponeringen for lomitapid (CYP3A-hæmning). | Co-administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| H2-RECEPTORANTAGONISTER |
| Ranitidin150 mg x 2 | # darunavir AUC ↔# darunavir Cmin ↔# darunavir Cmax ↔ | Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og H2-receptorantagonister uden dosisjusteringer. |
| **IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER** |
| CiclosporinSirolimusTacrolimusEverolimus | Ikke undersøgt. Eksponeringen for disse immunsuppressiva vil øges ved samtidig administration af Darunavir "Sandoz" og lavdosis ritonavir.(CYP3A-hæmning) | Der skal i forbindelse med co-administration foretages terapeutisk lægemiddelmonitorering af det immunsupprimerende middel.Samtidig brug af everolimus og Darunavir "Sandoz" co-administreret med lavdosis ritonavir frarådes. |
| **INHALEREDE β-AGONISTER** |
| Salmeterol | Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af salmeterol og darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af salmeterol. | Samtidig anvendelse af salmeterol og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir 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 dosering fra 55 mg-150 mg x 1 | R(-) methadon AUC ↓ 16%R(-) methadon Cmin ↓ 15% R(-) methadon Cmax ↓ 24% | Det er ikke nødvendigt at justere methadondosis, når der påbegyndes behandling med Darunavir "Sandoz"/ritonavir. Dog kan det være nødvendigt at øge methadondosis ved samtidig administration over en længere periode, på grund af ritonavirs induktion af metabolisme. Derfor anbefales klinisk monitorering, da justering af vedligeholdelses­behandling kan være nødvendig hos nogle patienter. |
| Buprenorphin/naloxon8/2 mg–16/4 mg x 1 | 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 Darunavir "Sandoz"/ritonavir, men en omhyggelig klinisk monitorering for tegn på opioidtoksicitet anbefales. |
| FentanylOxycodonTramadol | Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administreret boostet Darunavir “Sandoz” at øge plasmakoncentrationen af disse analgetika (CYP2D og/eller CYP3A-hæmning). | Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet Darunavir “Sandoz” med disse analgetika. |
| **ØSTROGENBASERET PRÆVENTION** |
| Drospirenon/EthinylestradiolNorethindron3 mg/0,02 mg x 1 Ethinylestradiol/Norethindron 35 μg / 1 mg x1 | Ikke undersøgt med darunavir/ritonavir.ethinylestradiol AUC ↓ 44% βethinylestradiol Cmin ↓ 62% β ethinylestradiol Cmax ↓ 32% β norethindron AUC ↓ 14% β norethindron Cmin ↓ 30% β norethindron Cmax ↔ ββ med darunavir/ritonavir | Når Darunavir “Sandoz” 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 Darunavir "Sandoz" og lavdosis ritonavir. Patienter, der får hormonbehandling med østrogen, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel. |
| **OPIOID ANTAGONISTER** |
| Naloxegol | Ikke undersøgt. | Co-administration af boosted darunavir og naloxegol er kontraindiceret. |
| **PHOSPHODIESTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE** |
| Til behandling af erektil dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil | 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 "Sandoz" og lavdosis ritonavir. | Kombination af avanafil og Darunavir "Sandoz" med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af andre PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir. Hvis samtidig brug af sildenafil, vardenafil eller tadalafil og Darunavir "Sandoz" administreret sammen med lavdosis ritonavir 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 af pulmonal arteriel hypertension SildenafilTadalafil | Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af sildenafil eller tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension og darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir 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 Darunavir "Sandoz" og lavdosis ritonavir er ikke fastlagt.Der er øget risiko for sildenafil-relaterede bivirkninger (inklusive synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope). Co-administration af Darunavir "Sandoz", lavdosis ritonavir 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, Darunavir "Sandoz" og lavdosis ritonavir anbefales ikke. |
| **PROTONPUMPEHÆMMERE** |
| Omeprazol20 mg x 1 | # darunavir AUC ↔# darunavir Cmin ↔# darunavir Cmax ↔ | Darunavir "Sandoz" kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og protonpumpehæmmere uden dosisjusteringer. |
| **SEDATIVA/HYPNOTIKA** |
| BuspironClorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam TriazolamMidazolam (parenteral) Zoldipem(Midazolam (oral) | Ikke undersøgt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A. Co-administration med Darunavir "Sandoz"/ritonavir kan give anledning til en kraftig forøgelse af koncentrationen af disse lægemidler.Co-administration af parenteral midazolam med Darunavir "Sandoz" co-administreret med lavdosis ritonavir kan give en kraftig forøgelse af koncentrationen af dette benzodiazepin. Data for samtidig brug af parenteral midazolam med andre proteasehæmmere peger på en mulig 3-4 gange forøgelse af midazolams plasmaniveau. | Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af Darunavir "Sandoz" med disse sedativa/hypnotika, og en lavere dosis af sedativa/hypnotika bør overvejes. Hvis parenteral midazolam co-administreres med Darunavir "Sandoz", 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.Darunavir “Sandoz” med lavdosis ritonavir med triazolam eller oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| BEHANDLING AF PRÆMATUR EJAKULATION |
| Dappoxetin | Ikke undersøgt. | Co-administration af boostet darunavir og dapoxetin er kontraindiceret. |
| UROLOGISKE LÆGEMIDLER |
| FesoterodinSolifenacin | Ikke undersøgt. | Brug med forsigtighed. Monitorer for bivirkninger af feoteridin 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 Dosering).

† Darunavirs sikkerhed og virkning sammen med 100 mg ritonavir og andre HIV-PI (f.eks. (fos)amprenavir og 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 x 1.

**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 til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed til at 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 "Sandoz", co-administreret med lavdosis ritonavir, bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko.

Amning

Det vides ikke, om darunavir udskilles i human mælk. Studier med rotter har vist, at darunavir udskilles i mælk 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 "Sandoz".

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 fertilitet 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 "Sandoz" i kombination med 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 "Sandoz", co-administreret med 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 daglig), 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 en gang daglig hos behandlingsnaive patienter til profilen for darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange daglig 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 patienter, hvor den gennemsnitlige behandlingstid med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig var 162,5 uger.

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** | **Bivirkninger** |
| *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, hyperlipidæmi artritis 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 almindelig sjælden | 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 almindelig sjælden | myokardieinfarkt, angina pectoris, elektrokardiogram, der viser QT-forlængelse, takykardiakut myokardieinfarkt, sinus bradykardi, hjertebanken |
| *Vaskulære sygdomme* |
| ikke almindelig  | hypertension, rødmen |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
| ikke almindelig sjælden | dyspnø, hoste, næseblødning, halsirritationnæseflåd |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| meget almindeligalmindeligikke 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 dysæstesi,stomatitis, 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, forhøjet gamma-glutamyltransferase |
| *Hud og subkutane væv* |
| almindeligikke almindelig sjældenikke 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 kreatinphosphokinase i blodetstivhed i skeletmuskulaturen, artritis, ledstivhed |
| *Nyrer og urinveje* |
| ikke almindelig sjælden | akut nyresvigt, nyresvigt, nephrolitiasis, forhøjet kreatinin i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nocturi, pollakisurinedsat kreatininclearance i nyrerne krystallinsk nefropati§ |
| *Det reproduktive system og mammae* |
| ikke almindelig  | erektil dysfunktion, gynækomasti |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| almindeligikke almindelig sjælden | asteni, træthedpyrexi, 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".

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 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*

Kropsvægt 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, rhabdomyolyse 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 (IRIS)*

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; tiden til udbrud er mere variabel og kan være 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 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 daglig 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 med lavdosis ritonavir to gange daglig 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 en gang daglig 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.

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 daglig, 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

Der findes ingen specifik antidot mod darunavir. Behandling ved overdosering af darunavir består i generelle supportive 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 af hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primære isolater 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: 23-50-fold), 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-fold 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 daglig, 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-protease-mutationer og tab af følsomhed for PI’er i forbindelse med virologisk svigt ved endepunktet i studierne *ARTEMIS, ODIN* og *TITAN*.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ARTEMISUge 192 | ODINUge 48 | TITANUge 48 |
|  | darunavir/ritonavir800/100 mg en gang daglig N=343 | darunavir/ritonavir800/100 en gang daglig N=294 | darunavir/ritonavir600/100 mg to gange dagligN=296 | darunavir/ritonavir600/100 mg to gange dagligN=298 |
| Samlet antal virologiske svigta, n (%) ReboundersIndivider, der aldrighar 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 og endepunkt, der udviklede mutationerb ved endepunktet, n/N |
| Primære (major) PI-mutationerPI RAMs | 0/434/43 | 1/607/60 | 0/424/42 | 6/2810/28 |
| Antal deltagere med virologisk svigt og parrede fænotyper ved baseline/endepunkt, der udviste tab af følsomhed over for PI’er ved endepunktet sammenlignet med baseline, n/N |
| PIdarunavir amprenaviratazanavir indinavir lopinavir saquinavir tipranavir | 0/390/390/390/390/390/390/39 | 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

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, forbliver følsomme for darunavir.

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

Kliniske resultater

Voksne patienter

Vedrørende kliniske studieresultater hos ART-naive voksne patienter henvises til produktresuméet for darunavir 400 mg og 800 mg tabletter eller 100 mg/ml oral suspension.

*Virkning af darunavir 600 mg to gange daglig co-administreret med 100 mg ritonavir to gange daglig hos ART-erfarne patienter*

Dokumentationen for virkning af darunavir co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange daglig), hos ART-erfarne patienter er baseret på 96-ugers-analysen af fase III-studiet *TITAN* hos ART-erfarne, lopinavir-naive patienter, på analysen efter 48 uger i fase III-studiet *ODIN* hos ART-erfarne patienter uden DRV-RAMs og på analysen af 96–ugers-data fra fase IIb-studierne *POWER* 1 og 2 hos ART-erfarne patienter med høj grad af PI-resistens.

***TITAN*** er et randomiseret, kontrolleret, åbent fase III-studie, der sammenligner darunavir co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange daglig) med lopinavir/ritonavir (400/100 mg to gange daglig) hos ART-erfarne, lopinavir-naive hiv-1-inficerede voksne patienter. Begge behandlingsarme brugte et optimeret baggrundsregime (OBR) bestående af mindst 2 antiretrovirale midler (NRTI’er med eller uden NNRTI).

Tabellen nedenfor viser effektdata af 48 ugers-analysen fra *TITAN*-studiet.

|  |
| --- |
| TITAN |
| *Resultat* | darunavir/ritonavir600/100 mg x 2 + OBRN=298 | Lopinavir/ritonavir400/100 mg x 2 + OBRN=297 | Behandlingsforskel(95% CI af forskel) |
| hiv-1 RNA< 50 kopier/mla | 70,8% (211) | 60,3% (179) | 10,5% (2,9; 18,1)b |
| GennemsnitligCD4+ celletalsændring fra*baseline* (x 106/l)c | 88 | 81 |  |

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

b Baseret på en normal approksimation af forskellen i % respons

c NC=F

Ved 48 uger blev non-inferioritet i virologisk respons over for darunavir/ritonavir­behandlingen, defineret som procentdelen af patienter med plasma hiv-1-RNA-niveau < 400 og < 50 kopier/ml, påvist (ved den forud definerede 12 % grænse for non-inferioritet) hos begge populationer (”Intent-To-Treat” og ”On Protocol”). Disse resultater blev bekræftet ved analysen af data efter 96 ugers behandling i *TITAN*-studiet, idet 60,4 % af patienterne i darunavir /ritonavir-armen havde hiv-1-RNA < 50 kopier/ml sammenlignet med 55,2 % i lopinavir/ritonavir-armen ved uge 96 [forskel: 5,2 %; 95 % CI (-2,8; 13,1)]

***ODIN*** er et randomiseret, åbent fase III-studie, der sammenligner darunavir /ritonavir 800/100 mg en gang daglig med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange daglig hos ART-erfarne hiv-1-inficerede patienter, hos hvem screening for genotype-resistens har vist, 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 anvendes et optimeret baggrundsregime (OBR) med ≥ 2 NRTI’er.

|  |
| --- |
| ODIN |
| *Resultat* | darunavir/ritonavir800/100 mg x 1 + OBRN=294 | darunavirritonavir600/100 mg x 2 + OBRN=296 | Behandlingsforskel(95% CI af forskel) |
| Hiv-1 RNA< 50 kopier/mlaMed hiv-1 RNA ved baseline (kopier/ml)< 100.000≥ 100.000Med CD4+ celletal (x106/l) ved baseline≥ 100< 100Med hiv-1 subtypeType B Type AE Type C Andetc | 72,1% (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% (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 Forskelle i gennemsnit

e Tilregning af LOCF (sidste overførte observation)

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

Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig 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.

***POWER 1*** og ***POWER 2*** er randomiserede, kontrollerede studier, der sammenligner darunavir, når det gives sammen med ritonavir (600/100 mg to gange daglig) med en kontrolgruppe, der får et eller flere PI-regimer valgt af investigator, hos hiv-1-inficerede patienter, som tidligere har oplevet svigt i mere end et PI-regime. I begge studier anvendtes et OBR, der bestod af mindst 2 NRTI’er med eller uden enfuvirtid (ENF).

Tabellen nedenfor viser virkningsdataene fra 48-ugers- og 96-ugers-analyserne fra de samlede

*POWER 1-* og *POWER 2-*studierne.

|  |
| --- |
| Samlede data fra POWER 1 og POWER 2 |
|  | Uge 48 | Uge 96 |
| *Resultat* | darunavir/ritonavir600/100 mg to gange daglig n=131 | Kontrol n=124 | Behand-lingsforskel | darunavir/ritonavir600/100 mg to gange daglig n=131 | Kontrol n=124 | Behandlingsforskel |
| Hiv-RNA< 50 kopier/mla | 45,0% (59) | 11,3% (14) | 33,7%(23,4%; 44,1%)c | 38,9% (51) | 8,9% (11) | 30,1%(20,1; 40,0) c |
| CD4+ celletalGennemsnitlig ændring fra baseline (x 106/l)b | 103 | 17 | 86(57; 114)c | 133 | 15 | 118(83,9; 153,4) c |

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

b Tilregning af LOCF (sidste udførte observation).

c 95 % konfidensintervaller.

Dataanalyser gennem 96 ugers behandling i *POWER*-studierne påviste vedvarende antiretroviral effekt og immunologisk fordel.

Af de 59 patienter, der responderede med komplet virologisk suppression (< 50 kopier/ml) ved uge 48, var 47 patienter (80 % af de responderende i uge 48) fortsat responderende i uge 96.

*Genotype og fænotype ved baseline og virologisk udfald*

Baseline-genotype og darunavir FC (skift i følsomhed i forhold til reference) blev vist at være en forudsigende faktor for virologisk udfald.

*Patientandelen (%) med respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uge 24) over for darunavir co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange daglig) efter genotype ved baselinea og darunavir FC ved baseline og efter brug af enfuvirtid (ENF): Som behandlede resultater fra POWER og DUET-studierne.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Antal af baseline-mutationera** | **Baseline-darunavir FCb** |
| Respons (hiv-1RNA < 50 kopier/ml ved uge 24)%, n/N | **Alle****intervaller** | **0-2** | **3** | ≥ **4** | **Alle****intervaller** | ≤ **10** | **10-40** | **> 40** |
| Alle patienter | 45%455/1,014 | 54%359/660 | 39%67/172 | 12%20/171 | 45%455/1,014 | 55%364/659 | 29%59/203 | 8%9/118 |
| Patienter, som ikkebruger, eller som ernon-naive over forbrug af ENFc c | 39%290/741 | 50%238/477 | 29%35/120 | 7%10/135 | 39%290/741 | 51%244/477 | 17%25/147 | 5%5/94 |
| Patienter, som ernaive over for brugaf ENFd | 60%165/273 | 66%121/183 | 62%32/52 | 28%10/36 | 60%165/273 | 66%120/182 | 61%34/56 | 17%4/24 |

a Antal af mutationer fra listen over mutationer associeret med et formindsket respons over for darunavir/ritonavir ((V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)

b Ændring i følsomhed i forhold til reference

c “Patienter, som ikke bruger, eller som er non-naive over for brug af ENF”, er patienter, som ikke brugte ENF, eller som brugte ENF, men ikke for første gang

d “Patienter, som er naive over for brug af ENF”, er patienter, som brugte ENF for første gang

Pædiatriske patienter

Vedrørende kliniske studieresultater for ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 til 17 år henvises til produktresuméet for darunavir 400 mg og 800 mg tabletter eller darunavir

100 mg/ml oral suspension.

*ART-erfarne pædiatriske patienter i alderen 6 til < 18 år med legemsvægt mindst 20 kg*

***DELPHI*** er et åben label fase II studie, hvor farmakokinetikken, sikkerheden, tolerabiliteten og effekten af darunavir med lavdosis ritonavir blev undersøgt hos 80 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år og med en vægt på mindst 20 kg. Disse patienter fik darunavir/ritonavir to gange daglig i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger i forhold til legemsvægt). Virologisk respons er defineret, som et fald i plasma hiv-1-RNA-niveau på mindst 1,0 log10 i forhold til baseline.

De patienter i studiet, der var i risiko for at afbryde behandlingen på grund af intolerans over for ritonavir oral opløsning (f.eks. aversion for smagen), blev det tilladt at skifte til kapselformuleringen.

Ud af de 44 patienter, der fik ritonavir oral opløsning, skiftede 27 til 100 mg kapselformuleringen og overskred derved den vægtbaserede ritonavirdosis uden observerede ændringer i sikkerhed.

|  |
| --- |
| DELPHI |
| *Resultater ved uge 48* | darunavir/ritonavirN=80 |
| Hiv-1 RNA < 50 kopier/mla | 47,5% (38) |
| CD4+ celletal gennemsnitlig ændring fra baselineb | 147 |

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.

Ifølge den TLOVR non-virologisk svigt censorerede algoritme oplevede 24 (30,0 %) patienter virologisk svigt, af hvilke 17 (21,3 %) patienter fik tilbagefald, og 7 (8,8 %) patienter ikke responderede på behandlingen.

ART-erfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af darunavir/ritonavir to gange daglig i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos 21 ART-erfarne hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på 10 kg til < 20 kg blev evalueret i et åbent fase II-studie, ***ARIEL***.

Patienterne fik et vægtbaseret behandlingsregime to gange daglig; patienter med en legemsvægt på 10 kg til < 15 kg fik darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to gange daglig, og patienter med en legemsvægt på 15 kg til < 20 kg fik darunavir/ritonavir 375/50 mg to gange daglig. Ved uge 48 blev det virologiske respons, defineret som procentdelen af patienter med bekræftet viral load i plasma < 50 HIV-1-RNA-kopier/ml, evalueret hos 16 pædiatriske patienter med legemsvægt 15 kg til < 20 kg og hos 5 pædiatriske patienter med legemsvægt 10 kg til 15 kg, der fik darunavir/ritonavir i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger i forhold til legemsvægt).

|  |
| --- |
| ARIEL |
| *Resultater ved uge 48* | darunavir/ritonavir |
|  | 10 kg til < 15 kgN=5 | 15 kg til < 20 kgN=16 |
| Hiv-1 RNA < 50 kopier/mla | 80,0% (4) | 81,3% (13) |
| CD4+-celletal - procentændring fra baselineb | 4 | 4 |
| CD4+-celletal – gennemsnitlig ændring fra baselineb | 16 | 241 |

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

b NC=F

Der er kun begrænsede effektdata tilgængelige fra pædiatriske patienter under 15 kg, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Graviditet og post partum*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg to gange daglig eller 800/100 mg en gang daglig) i kombination med et baggrundsregime blev evalueret i et klinisk forsøg 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 α1-syre glycoprotein (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.

Absorption

Darunavir blev hurtigt optaget efter oral administration. Den maksimale plasmakoncentration for 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 var ca. 37 %, og den steg til ca. 82 % ved tilstedeværelse af 100 mg ritonavir to gange daglig. Den samlede farmakokinetiske, forstærkende effekt af ritonavir var en ca. 14-fold 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 daglig (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 skal derfor tages med cobicistat eller ritonavir og med mad. Typen af mad påvirker ikke eksponeringen for darunavir.

Fordeling

Darunavir binder sig til plasmaprotein med ca. 95 %. Darunavir binder sig især til plasma α1-syre glycoprotein.

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 daglig.

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 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 daglig 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 daglig (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir to gange daglig hos 14 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på mindst 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 daglig (se pkt. 4.2).

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir en gang daglig 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 en gang daglig resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang daglig. Derfor kan den samme daglige dosis anvendes til behandlingserfarne unge i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg 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 (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 en gang daglig 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 en gang 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 en gang daglig 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

*Ældre*

En populationsfarmakokinetisk analyse af hiv-inficerede patienter viste, at farmakokinetikken for darunavir ikke er meget anderledes i aldersgruppen 18-75 år vurderet 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 for 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 daglig, blev det vist, at de totale plasmakoncentrationer af darunavir hos forsøgspersoner med mild (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 koncentrationer 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 for 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 daglig og 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang daglig som del af et antiretroviralt regime var generelt lavere under graviditet i forhold til post partum. For ubunden (dvs. aktiv) darunavir var de farmakokinetiske parametre dog i mindre grad reduceret på grund af en stigning i den ubundne fraktion af darunavir under graviditet 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 for 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 |
| AUC12t, 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 en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet og tredje trimester af graviditeten og *post partum*** |
| **Farmakokinetik for 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 |
| AUC24t, 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 en 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*.

**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, lever 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 virkning på parametre for røde blodlegemer, lever og skjoldbruskkirtlen og øget incidens af 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 implantationssteder 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 hvalpe, der udviste forskrækkelsesrespons på dag 15 af diegivningen og en reduceret overlevelse for hvalpene under diegivningsperioden. Disse virkninger kan være sekundære til hvalpenes 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 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 "Sandoz" 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, som 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-fold (mus) og 0,7- og 1-fold (rotter), sammenlignet med den, der blev observeret 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**

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Crospovidon (type A) (E1202)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol (3350) (E1521)

Talkum (E553b)

Sunset yellow FCF (E110)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakninger: 18 måneder

Tabletbeholderen: 30 måneder

Efter første åbning af tabletbeholder: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blisterpakninger: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Tabletbeholderen: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaring efter første åbning af tabletbeholderen:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

* De filmovertrukne tabletter er pakket i HDPE tabletbeholder med et børnesikret, polypropylen (PP) låg i, aluminium-PVC/PE/PVDC blisterpakning med perforering eller aluminium-PVC/PE/PVDC enkeltdosisblisterpakning med perforering.

Pakningsstørrelser:

Tabletbeholderen: 60, 120 (2x60), 180 (3x60), 240 (4x60) filmovertrukne tabletter

Blisterpakning med perforering: 10, 30, 60, 90, 120 filmovertrukne tabletter

Enkeltdosisblisterpakning med perforering: 60x1 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

57088

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. marts 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. september 2023