BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 75 mg filmovertrukne tabletter
Darunavir Viatris 150 mg filmovertrukne tabletter
Darunavir Viatris 300 mg filmovertrukne tabletter
Darunavir Viatris 600 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Darunavir Viatris 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg darunavir.

Darunavir Viatris 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg darunavir.

Darunavir Viatris 300 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg darunavir.

Darunavir Viatris 600 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg darunavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Darunavir Viatris 75 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukken tablet (tablet).
Hvid/offwhite, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 9,7 mm x 4,6 mm, præget med 'M' på den ene side og 'DV1' på den anden side.

Darunavir Viatris 150 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukken tablet (tablet).
Hvid/offwhite, kapselformede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 12,75 mm x 6,3 mm, præget med 'M' på den ene side og 'DV2' på den anden side.

Darunavir Viatris 300 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukken tablet (tablet).
Hvid/offwhite, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 16,5 mm x 8,2 mm, præget med 'M' på den ene side og 'DV3' på den anden side.

Darunavir Viatris 600 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukken tablet (tablet).
Hvid/offwhite, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 21,2 mm x 10,6 mm, præget med 'M' på den ene side og 'DV5' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Darunavir, 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 Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg 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, 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 (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 skal patienterne rådgives om ikke at ændre doseringen eller lægemiddelformen eller stoppe med behandlingen undtagen efter aftale med lægen.

Dosering

Darunavir Viatris 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 påbegyndes.

ART-erfarne voksne patienter
Den anbefalede dosis er 600 mg to gange dagligt sammen med ritonavir 100 mg to gange dagligt i forbindelse med et måltid. Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 600 mg to gange dagligt.

Det anbefales udelukkende at anvende 75 mg og 150 mg tabletter til at opnå den anbefalede dosis til voksne, når der er besvær med at synke tabletterne på 300 mg eller 600 mg. Spædbørn og små børns evne til at synke hele tabletter skal vurderes, inden ordination af darunavir-tabletter. Til små børn, der ikke er i stand til at synke hele tabletter, skal det undersøges, om der findes bedre egnede formuleringer af darunavir.

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

ART-naive pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 15 kg)
Den vægtbaserede dosis af darunavir og ritonavir til pædiatriske patienter fremgår af tabellen nedenfor.

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

[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 to gange dagligt med ritonavir i forbindelse med et måltid.

Et dosisregime med darunavir taget med ritonavir en gang dagligt i forbindelse med et måltid kan anvendes til patienter, der tidligere har været eksponeret for antiretrovirale lægemidler, men uden mutationer associeret med darunavir resistens (DRV-RAMs)*, og som har plasma-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 10^6 celler /L.

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

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

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

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Bestemmelse af hiv-genotype anbefales hos ART-erfarne pædiatriske patienter. Hvis hiv-genotypebestemmelse ikke er gennemførlig, anbefales dosisregimet med darunavir/ritonavir en gang dagligt 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 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 og ritonavir sammen med et måltid. Hvis det opdages 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 patienten kaster op inden for 4 timer efter at have taget medicinen, skal patienten tage en ny dosis af Darunavir Viatris med ritonavir snarest muligt i forbindelse med et måltid. Hvis patienten kaster op mere end 4 timer efter at have taget medicinen, skal patienten ikke tage en ny dosis af Darunavir Viatris med ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Særlige populationer

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

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

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

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

Det vægtbaserede dosisregime for darunavir og ritonavir til pædiatriske patienter fremgår af tabellerne ovenfor.

Graviditet og post partum
Dosisjustering af darunavir/ritonavir er ikke nødvendig under graviditet og *post partum*.
Darunavir/ritonavir 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 Viatris 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 rifampicin og darunavir 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, 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 (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 skal altid gives oralt sammen med lavdosis ritonavir som farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.2). Produktresuméet for ritonavir, som det måtte være relevant, skal derfor læses, inden behandling med darunavir 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 α_1-glykoprotein. Denne proteinbinding er koncentrations-afhængig, hvilket indicerer, at bindingskapaciteten mættes. Derfor kan fortrængning af lægemidler, der i udstrakt grad bindes til surt α_1-glykoprotein, ikke udelukkes (se pkt. 4.5).

ART-erfarne patienter – dosering en gang dagligt

Darunavir anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis ritonavir en gang dagligt til ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml eller CD4+-celletal $< 100 \times 10^6$ 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 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/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 til patienter over 65 år, skal der udvises forsigtighed ved administration af darunavir 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 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 Viatris skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt sulfonamidallergi.

Hepatotoksicitet

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

Relevante laboratorieundersøgelser bør udføres før indledning af behandling med darunavir/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/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/ritonavir, bør det overvejes omgående at seponere behandlingen eller indstille den midlertidigt.

Patienter med co-eksisterende tilstande

Nedsat leverfunktion
Sikkerheden og virkningen af darunavir er ikke blevet fastslået hos patienter med alvorlige, underliggende leversygdomme, og darunavir er derfor kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. På grund af en stigning i plasmakoncentrationen af ubundet darunavir bør darunavir 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 dagligt kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med darunavir, bør der anvendes et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt. (se pkt. 4.5).

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

Darunavir Viatris indeholder natrium

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg filmovertrukne tabletter indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

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

Co-administration af darunavir/ritonavir med lægemidler, der har aktive metabolitter dannet af CYP3A, kan lede til nedsat plasmakoncentration af disse og potentielt forårsage tab af terapeutisk effekt (se nedenstående Interaktionstabel).

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 dagligt. Derfor bør darunavir 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 og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2D6 (såsom flecainid, propafenon, metoprolol), kan resultere i en øget plasmakoncentration af disse lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Co-administration af darunavir og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin) og CYP2C19 (såsom methadon) kan resultere i nedsat systemisk eksponering 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 samtidig 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, azolantimykotika 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 mærkningen af hvert lægemiddel, som administreres sammen med darunavir, gennemgås for information releteret til metabolismevejen, interaktions mekanismerne, potentielle riscici og konkrete forholdsregler, som skal tages i forbindelse med co-administration.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV		
Integrasehæmmere		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24h} ↓ 38% dolutegravir C_{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Ved brug af historiske farmakokinetiske data på tværs af studier.	Darunavir 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 kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og raltegravir uden dosisjusteringer.
Nukleosid-revers–transkriptase-hæmmere (NRTI'er)		
Didanosin 400 mg x 1	didanosinAUC ↓ 9% didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Darunavir 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 /ritonavir, taget sammen med føde.
Tenofovirdisoproxil 245 mg x 1‡	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C_{min} ↑ 24% #darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofovir fra effekten på MDR-1 transport i de renale tubuli)	Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, når darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir gives i kombination med tenofovirdisoproxil, især hos patienter med underliggende systemisk eller renal sygdom eller hos patienter, der tager nefrotoksiske midler.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Den anbefalede dosis emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg x 1, når det anvendes med darunavir med lavdosis ritonavir.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	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 administreret sammen med lavdosis ritonavir.	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og disse NRTI'er uden dosisjusteringer.
Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'er)		
Efavirenz 600 mg x 1	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% [#]darunavir AUC ↓ 13% [#]darunavir C_{min} ↓ 31% [#]darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz fra CYP3A-hæmning) (↓ darunavir fra CYP3A-induktion)	Klinisk monitorering for centralnervesystemstoksicitet i forbindelse med øget eksponering for efavirenz kan være indiceret, når darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir gives i kombination med efavirenz. Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg x 1 kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med darunavir/ritonavir, bør der anvendes et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2 (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg x 2	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C_{min} ↓ 49% etravirin C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og etravirin 200 mg x 2 uden dosisjusteringer.
Nevirapin 200 mg x 2	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C_{min} ↑ 47% nevirapin C_{max} ↑ 18% [#]darunavir: koncentrationerne var i overensstemmelse med historiske data. (↑ nevirapin fra CYP3A-hæmning)	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og nevirapin uden dosisjusteringer.
Rilpivirin 150 mg x 1	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C_{min} ↑ 178% rilpivirin C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og rilpivirin uden dosisjusteringer.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
Proteasehæmmere (PI) –uden yderligere co-administration af lavdosis ritonavir †		
Atazanavir 300 mg x 1	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: sammenligning af atazanavir/ritonavir 300/100 mg x 1 vs atazanavir 300 mg x 1 i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 i kombination med atazanavir 300 mg x 1.	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og atazanavir uden dosisjusteringer.
Indinavir 800 mg x 2	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: sammenligning af indinavir/ritonavir 800/100 mg x 2 vs indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 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 administreret sammen med lavdosis ritonavir kan dosisjustering af indinavir fra 800 mg x 2 til 600 mg x 2 være nødvendig pga. intolerans.
Saquinavir 1.000 mg x 2	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% #saquinavir AUC ↓ 6% #saquinavir C_{min}↓ 18% #saquinavir C_{max}↓ 6% Saquinavir: sammenligning af saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg x 2 vs saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med saquinavir 1.000 mg x 2.	Det anbefales ikke at kombinere saquinavir med darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
Proteasehæmmere (PI) - med co-administration af lavdosis ritonavir †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x 2 Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg x 2	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ 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 administreret sammen med lavdosis ritonavir kontraindiceret (se pkt. 4.3).
CCR5-HÆMMER		
Maraviroc 150 mg x 2	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 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 og lavdosis ritonavir.
α1-ADRENORECEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes darunavir at øge plasmakoncentrationen af alfuzosin. (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af boostet darunavir og alfuzosin er kontraindiceret (se punkt 4.3).
ANÆSTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøgt. Alfentanil metaboliseres via CYP3A og kan dermed hæmmes af darunavir co-administreret med lavdosis ritonavir.	Samtidig brug med boostet darunavir 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		
Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisk) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Quinidin Ranolazin	Ikke undersøgt. Darunavir 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 med lavdosis ritonavir. Darunavir co-administreret med lavdosis ritonavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin quinidin eller ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
Digoxin 0,4 mg enkeltdosis	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C_{min} ND digoxin C_{max} ↑ 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		
Clarithromycin 500 mg x 2	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C_{min} ↑ 174% clarithromycin C_{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↑ 1% #darunavir C_{max} ↓ 17% 14-OH-clathromycin-koncentrationenerne var ikke målbare ved kombination med darunavir/ritonavir. (↑ clarithromycin fra CYP3A-hæmning og mulig P-gp-hæmning (P-glykoprotein))	Der skal udvises forsigtighed, når clarithromycin kombineres med darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir. For patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for clarithromycin for oplysninger om anbefalet dosis.
ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER		
Apixaban Rivaroxaban	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet darunavir med disse antikoagulantia kan øge koncentrationerne af antikoagulanset. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Brugen af boostet darunavir sammen med et direkte oralt antikoagulans (DOAK), der metaboliseres af CYP3A4 og transporteres af P-gp, frarådes, da det kan medføre en øget blødningsrisiko.
Dabigatranetexilat Edoxaban	dabigatranetexilat (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdosis: dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C_{max} ↑ 64 % darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt: dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C_{max} ↑ 22 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering og/eller dosisreduktion af DOAK'et skal overvejes ved co-administration af Darunavir/ritonavir og et DOAK, som transporteres af P-gp, men som ikke metaboliseres af CYP3A4, herunder dabigatranetexilat og edoxaban.
Ticagrelor	Baseret på teoretiske overvejelser kan co-administration af boostet darunavir med ticagrelor øge koncentrationen af ticagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoprotein-hæmning).	Samtidig administration af boostet darunavir og ticagrelor er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Clopidogrel	Ikke undersøgt. Co-administration af clopidogrel med boostet darunavir forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af aktive clopidogrel metabolitter, hvilket kan reducere clopidogrels antikoagulative aktivitet.	Samtidig administration af clopidogrel og boostet darunavir frarådes. Det anbefales at bruge andre trombocythæmmende midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller -induktion (f.eks. prasugrel).

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
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 administreret sammen med lavdosis ritonavir.
ANTIEPILEPTIKA		
Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Phenobarbital og Phenytoin forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og dets farmakoforstærker. (induktion af CYP-enzymer)	Darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir bør ikke anvendes i kombination med disse lægemidler.
Carbamazepin 200 mg x 2	carbamazepin AUC ↑ 45% carbamazepin C_{min} ↑ 54% carbamazepin C_{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15% darunavir C_{max} ↔	Der er ikke anbefalet dosisjustering af darunavir/ritonavir. Hvis der er behov for at kombinere darunavir/ritonavir med carbamazepin, skal patienterne monitoreres for potentielle carbamazepinrelaterede bivirkninger. 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/ritonavir.
Clonazepam	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet med clonazepam kan øge koncentrationen af clonazepam. (CYP3A-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales, når boostet darunavir administreres sammen med clonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetin 20 mg en gang dagligt Sertralin 50 mg en gang dagligt Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C_{min} ↓ 37% paroxetin C_{max} ↓ 36% [#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C_{min} ↓ 49% sertralin C_{max} ↓ 44% [#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↓ 6% [#]darunavir C_{max} ↔ Samtidig brug af darunavir co-administreret med lavdosis ritonavir og disse antidepressiva kan øge koncentrationerne af antidepressivummet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	Hvis antidepressiva co-administreres med darunavirmed 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 darunavirmed lavdosis ritonavir, monitoreres for antidepressivt respons. Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af darunavir 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.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol	Ikke undersøgt. Ritonavir kan nedsætte plasmakoncentrationen af voriconazol. (induktion af CYP-enzymerne)	Voriconazol bør ikke kombineres med darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir, medmindre en risk/benefit-vurdering retfærdiggør brug af voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Ikke undersøgt. Darunavir kan øge plasmakoncentrationen af antimykotika og posaconazol, isavuconazol, itraconazol og fluconazol kan øge koncentrationerne af darunavir. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning) Ikke undersøgt. Samtidig systemisk brug af clotrimazol og darunavir med samtidigt administreret lavdosis ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af darunavir og/eller clotrimazol. Darunavir AUC_{24h} ↑ 33 % (baseret på en populationsfarmakokinetisk model)	Der skal udvises forsigtighed, og klinisk monitorering tilrådes. 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-hæmning)	Dosisreduktion eller seponering af colchicin anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med darunaviradministreret sammen med lavdosis ritonavir er nødvendig. Colchicin sammen med darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).
MALARIAMIDLER		
Artemether/ lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer	artemether AUC ↓ 16% artemether C_{min} ↔ artemether C_{max} ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C_{min} ↔ dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrin C_{min} ↑ 126% lumefantrin C_{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔	Kombinationen af darunavir og artemether/lumefantrin kan anvendes uden dosisjusteringer. Der skal dog udvises forsigtighed på grund af den øgede eksponering for lumefantrin.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	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 med samtidig lavdosis ritonavir frarådes. Kombinationen af rifampicin og darunavir med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg hver anden dag	rifabutin AUC[**] ↑ 55% rifabutin C_{min}[**] ↑ ND rifabutin C_{max}[**] ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% [**] totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25-*O*-desacetyl-metabolit) Interaktionsstudiet viste en sammenlignelig daglig systemisk eksponering af rifabutin imellem behandling med 300 mg x 1 og 150 mg hver anden dag i kombination med darunavir /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 C_{max} 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 administreret sammen med 100 mg ritonavir.	For patienter, der får kombinationsbehandling med darunavir co-administreret med ritonavir, er det nødvendigt at reducere dosis af rifabutin med 75% af den sædvanlige dosis på 300 mg/dag (f.eks. rifabutin 150 mg hver anden dag) samt en skærpelse i overvågningen af rifabutin-relaterede bivirkninger. I tilfælde af sikkerhedsmæssige risici skal det overvejes at forlænge doseringsintervallet yderligere og/eller monitorere rifabutin-niveauerne. Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter. På baggrund af sikkerhedsprofilen for darunavir/ritonavir giver denne øgede eksponering af darunavir ved samtidig administration af rifabutin ikke anledning til en justering af dosis for darunavir/ritonavir. På baggrund af en farmakokinetisk model er det også relevant at reducere dosis med 75% hos patienter, der får rifabutin i andre doser end 300 mg/dag.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Ikke undersøgt. Darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antineoplastika. (CYP3A-hæmning)	Koncentrationerne af disse lægemidler kan øges ved co-administration med darunavir 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 med lavdosis ritonavir.
Everolimus Irinotecan		Samtidig brug af everolimus eller irinotecan og darunavir co-administreret med lavdosis ritonavir frarådes.
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin	Ikke undersøgt. Darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af dette antipsykotikum. (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af darunavir med lavdosis ritonavir og quetiapin er kontraindiceret, da quetiapin-relateret toksicitet derved kan øges. En øget koncentration af quetiapin kan føre til koma se punkt 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Ikke undersøgt. Darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hæmning)	Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af disse lægemidler ved co-administration med darunavir co-administreret med lavdosis ritonavir.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Samtidig administration af darunavir med lavdosis ritonavir, lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindiceret. (se punkt 4.3).
BETABLOKERE		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøgt. Darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse betablokkere. (CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af darunavir med betablokkere. En lavere dosis af betablokkeren bør overvejes.
CALCIUMANTAGONISTER		
Amlodipine Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøgt. Darunavir, co-administereret med lavdosis ritonavir kan forventes at øge plasmakoncentrationen af calcium-antagonisterne. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering af terapeutiske og uønskede virkninger anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med darunavir og lavdosis ritonavir.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider der primært metaboliseres af CYP3A (herunder betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Fluticason: I et klinisk studie hvor ritonavir 100 mg kapsler to gange dagligt blev administreret samtidig med 50 µg intranasalt fluticasonpropionat (4 gange dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner, steg plasmaniveauerne af fluticasonpropionat signifikant, hvorimod de naturlige kortisolniveauer faldt med ca. 86% (90% konfidensinterval 82-89%). Der kan forventes en større effekt, når fluticason inhaleres. Der er blevet rapporteret systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression, hos patienter, der får ritonavir samt inhaleret eller intranasalt administreret fluticason. Virkningerne af høj systemisk eksponering for fluticason på plasmaniveauerne af ritonavir kendes endnu ikke. Andre kortikosteroider: Interaktion ikke undersøgt. Plasmakoncentrationer af disse lægemidler kan stige ved samtidig administration af darunavir med lavdosis ritonavir, hvilket fører til reducerede serumkortisolkoncentrationer.	Samtidig administration af darunavir med lavdosis ritonavir og kortikosteroider (alle administrationsveje), som metaboliseres af CYP3A kan øge risikoen for udvikling af systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression. Samtidig administration med CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, med mindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen herved. I disse tilfælde bør patienter overvåges for systemiske kortikosteroidvirkninger. Andre kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisme f.eks. beclomethason, bør især overvejes til længerevarende brug.
Dexamethason (systemisk)	Ikke undersøgt. Dexamethason kan nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexamethason skal bruges med forsigtighed ved kombination med darunavir 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 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 med lavdosis ritonavir kan medføre en stigning i eksponeringen for grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hæmning).	Samtidig administration af darunavir med lavdosis ritonavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se punkt 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet darunavir øge eksponeringen for glecaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hæmning)	Det frarådes at co-administrere boostet darunavir og glecaprevir/pibrentasvir.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon *(Hypericum perforatum)*	Ikke undersøgt. Perikon forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og ritonavir. (CYP-induktion)	Darunavir 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		
Lovastatin Simvastatin	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 rabdomyolyse. Samtidig brug af lovastatin eller simvastatin og darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Atorvastatin 10 mg x 1	atorvastatin AUC ↑ 3-4 gange atorvastatin Cmin ↑ ≈5,5-10 gange atorvastatin Cmax ↑ ≈2 gange #darunavir/ritonavir	Hvis der er behov for administration af atorvastatin og darunavir 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.
Pravastatin 40 mg som enkeldosis	pravastatin AUC ↑ 81%¶ pravastatin Cmin ND pravastatin 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 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.
Rosuvastatin 10 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 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.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANDRE LIPIDMODIFICERENDE MIDLER		
Lomitapid	Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administreret boostet darunavir at øge eksponeringen for lomitapid. (CYP3A-hæmning)	Co-administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
H_2-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg x 2	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og H_2-receptorantagonister uden dosisjusteringer.
IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøgt. Eksponeringen for disse immunsuppresiva vil øges ved samtidig administration af darunavir 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 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 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		
Methadon individuel dosering fra 55 mg-150 mg x 1	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C_{min} ↓ 15% R(-) methadon C_{max} ↓ 24%	Det er ikke nødvendigt at justere methadondosis, når der påbegyndes behandling med darunavir/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/naloxon 8/2 mg–16/4 mg x 1	buprenorphin AUC ↓ 11% buprenorphin C_{min} ↔ buprenorphin C_{max} ↓ 8% norbuprenorphin AUC ↑ 46% norbuprenorphin C_{min} ↑ 71% norbuprenorphin C_{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C_{min} ND naloxon C_{max} ↔	Den kliniske relevans af stigningen i norbuprenorphins farmakokinetiske parametre er ikke fastlagt. Dosisjustering af buprenorphin er måske ikke nødvendig ved administration sammen med darunavir/ritonavir, men en omhyggelig klinisk monitorering for tegn på opioidtoksicitet anbefales.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet darunavir øge plasmakoncentrationen af disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	Klinisk monitoring anbefales ved administration af boostet darunavir sammen med disse analgetika.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ØSTROGENBASERET PRÆVENTION		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg x 1) Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg x 1	Ikke undersøgt med darunavir/ ritonavir. ethinylestradiol AUC ↓ 44%[β] ethinylestradiol C_{min} ↓ 62%[β] ethinylestradiol C_{max} ↓ 32%[β] norethindron AUC ↓ 14%[β] norethindron C_{min} ↓ 30%[β] norethindron C_{max} ↔[β] [β] med darunavir/ritonavir	Når darunavir 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 og lavdosis ritonavir. Patienter, der får hormonerstatningsbehandling med østrogen, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel.
OPIOID ANTAGONISTER		
Naloxegol	Ikke undersøgt.	Co-administration af boostet 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 og lavdosis ritonavir.	Kombination af avanafil og darunavir 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 administreret sammen med lavdosis ritonavir. Hvis samtidig brug af sildenafil, vardenafil eller tadalafil og darunavir 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 Sildenafil Tadalafil	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 darunavirog lavdosis ritonavir er ikke fastlagt. Der er øget risiko for sildenafil-relaterede bivirkninger (inklusive synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope). Co-administration af darunavir, 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 og lavdosis ritonavir anbefales ikke.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol 20 mg x 1	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og protonpumpehæmmere uden dosisjusteringer.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem Midazolam (oral) Triazolam	Ikke undersøgt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A. Co-administration med darunavir/ritonavir kan give anledning til en kraftig forøgelse af koncentrationen af disse lægemidler. Co-administration af parenteral midazolam med darunavir 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 med disse sedativa/hypnotika, og en lavere dosis af sedativa/hypnotika bør overvejes. Hvis parenteral midazolam co-administreres med darunavir, skal det foregå på en intensivafdeling (ITA) eller i lignende rammer, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk håndtering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Det bør overvejes at justere midazolamdosis, især hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam. Darunavir med lavdosis ritonavir med triazolam eller oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
BEHANDLING AF PRÆMATUR EJAKULATION		
Dapoxetin	Ikke undersøgt.	Co-administration af boostet darunavir og dapoxetin er kontraindiceret.
UROLOGISKE LÆGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøgt.	Brug med forsigtighed. Monitorer for bivirkninger af fesoteridin eller solifenacin. Dosisreduktion af fesoteridin eller solifenacin kan være nødvendig.

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

[†] Darunavirs sikkerhed og virkning sammen med 100 mg ritonavir og andre 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, co-administreret med lavdosis ritonavir, bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko.

Amning

Det er ukendt, 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.

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

Darunavir i kombination med ritonavir påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad Trafik- og arbejdssikkerhed. Der er dog rapporteret om svimmelhed hos nogle patienter under behandlingen med regimer, der indeholder darunavir, 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 dagligt), fik 51,3% af deltagerne mindst en bivirkning. Den samlede gennemsnitlige behandlingsvarighed for deltagerne var 95,3 uger. De hyppigste bivirkninger indberettet under kliniske studier og som spontane indberetninger er diarré, kvalme, udslæt, hovedpine og opkastning. De hyppigste alvorlige bivirkninger er akut nyresvigt, myokardieinfarkt, immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), trombocytopeni, osteonekrose, diarré, hepatitis og pyreksi.

I 96-ugers-analysen svarede sikkerhedsprofilen for darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos behandlingsnaive patienter til profilen for darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos behandllingserfarne patienter med undtagelse af kvalme, der sås hyppigere hos behandlingsnaive patienter. Det drejede sig især om lettere kvalme. Ingen nye sikkerhedsfund blev identifieret i 192-ugers-analysen af behandlingsnaive patienter, hvor den gennemsnitlige behandlingstid med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt 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 almindelig Sjælden	trombocytopeni, neutropeni, anæmi, leukopeni forøget eosinofiltal
Immunsystemet	
Ikke almindelig	immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), (lægemiddel)overfølsomhed
Det endokrine system	
Ikke almindelig	hypotyroidisme, forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet
Metabolisme og ernæring	
Almindelig Ikke 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	
Almindelig Ikke almindelig Sjælden	søvnløshed depression, desorientering, angst, søvnforstyrrelser, unormale drømme, mareridt, nedsat libido konfusion, humørændring, rastløshed
Nervesystemet	
Almindelig Ikke almindelig Sjælden	hovedpine, perifer neuropati, svimmelhed letargi, paræstesi, hypæstesi, dysgeusi, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, somnolens synkope, krampe, ageusi, forstyrrelser i søvnfaserytmen
Øjne	
Ikke almindelig Sjælden	konjunktival hyperæmi, tørre øjne synsforstyrrelser
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	
Ikke almindelig Sjælden	myokardieinfarkt, angina pectoris, elektrokardiogram, der viser QT-forlængelse, takykardi akut myokardieinfarkt, sinus bradykardi, hjertebanken

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkninger
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	hypertension, rødmen
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig Sjælden	dyspnø, hoste, næseblødning, halsirritation næseflåd
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig Almindelig Ikke almindelig Sjælden	diarré opkastning, kvalme, abdominale smerter, forhøjet blodamylase, dyspepsi, abdominal distention, flatulens pankreatitis, 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	
Almindelig Ikke almindelig	forhøjet alanin-aminotranferase hepatitis, cytolytisk hepatitis, hepatisk steatose, hepatomegali, forhøjet aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotranferase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet gamma-glutamyltransferase
Hud og subkutane væv	
Almindelig Ikke almindelig Sjælden Ikke kendt	udslæt (herunder makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst og kløende udslæt), kløe angioødem, generaliseret udslæt, allergisk dermatitis, nældefeber, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesved, alopeci, akne, tør hud, neglepigmentering DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitis, seboroisk dermatitis, hudlæsioner, xeroderma, toksisk epidermal nekrolyse, akut generaliseret eksantematøs pustulose
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig Sjælden	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvaghed, artralgi, smerter i ekstremiteter, osteoporose, forhøjet kreatinkinase i blodet stivhed i skeletmuskulaturen, artritis, ledstivhed

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkninger
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	akut nyresvigt, nyresvigt, nephrolitiasis, forhøjet kreatinin i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nocturi, pollakisuri
Sjælden	nedsat kreatininclearance i nyrerne
Sjælden	krystallinsk nefropati[§]
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	erektil dysfunktion, gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig Ikke almindelig	asteni, træthed pyrexi, brystsmerter, perifert ødem, utilpashed, varmefølelse, irritabilitet, smerte
Sjælden	kulderystelse, 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, rabdomyolyse i forbindelse med brug af proteasehæmmere, især i kombination med NRTI'er.

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt erkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langtidseksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

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

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

Andre særlige populationer

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

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.

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 (K_D på 4,5 x 10^{-12}M). 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 EC_{50} 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 EC_{50}-værdier fra < 0,1 til 4,3 nM.

Disse EC_{50}-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 EC_{50}-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 dagligt, som fik virologisk svigt ved rebound, og som var følsomme for tipranavir ved baseline, forblev følsomme for tipranavir efter behandling i langt de fleste tilfælde.

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

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

	ARTEMIS Uge 192	ODIN Uge 48		TITAN Uge 48
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=298
Samlet antal virologiske svigt[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Individer, der aldrig har været supprimerede	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Antal deltagere med virologisk svigt og parrede genotyper ved baseline og endepunkt, der udviklede mutationer[b] ved endepunktet, n/N				
Primære (major) PI-mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
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				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

[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 Viatris 400 mg og 800 mg tabletter.

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

Dokumentationen for virkning af darunavir co-administreret med ritonavir (600/100 mg to gange dagligt), 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 dagligt) med lopinavir/ritonavir (400/100 mg to gange dagligt) 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/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x 2 + OBR N=297	Behandlingsforskel (95 % CI af forskel)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
Gennemsnitlig CD4+ celletalsændring fra *baseline* (x 10^6/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 dagligt med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt 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/ritonavir 800/100 mg x 1+ OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=296	Behandlingsforskel (95% CI for forskel)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Med hiv-1-RNA (kopier/ml) ved baseline			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Med CD4+ celletal (x 10^6/L) ved baseline			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Med hiv-1-subtype			
Type B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Andet[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

ODIN			
Resultat	Darunavir/ritonavir 800/100 mg x 1+ OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=296	Behandlingsforskel (95% CI for forskel)
Gennemsnitlig ændring fra baseline i CD4+ celletal (x 10^6/L)[e]	108	112	-5[d] (-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 plasma-hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, på behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos både ITT- og OP-populationer.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml eller CD4+-celletal < 100 x 10^6 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 dagligt) 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/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt n=131	Kontrol n=124	Behand-lingsforskel	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt n=131	Kontrol n=124	Behand-lingsforskel
Hiv-RNA < 50 koipier/ml[a]	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%)[c]	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0)[c]
CD4+ celletal gennemsnitlig ændring fra baseline (x 10^6/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 dagligt) efter genotype ved baseline[a] og darunavir FC ved baseline og efter brug af enfuvirtid (ENF): Som behandlede resultater fra POWER- og DUET-studierne.

	Antal af baseline-mutationer[a]				**Baseline-DARUNAVIR FC[b]**			
Respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uge 24) %, n/N	**Alle inter-valler**	**0-2**	**3**	**≥ 4**	**Alle inter-valler**	**≤ 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 ikke bruger, eller som er non-naive over for brug af ENF[c]	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Patienter, som er naive over for brug af ENF[d]	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

[a] 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 Viatris 400 mg og 800 mg tabletter.

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 dagligt 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 $\log_{10}$ 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	
Resultat ved uge 48	Darunavir/ritonavir N=80
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml[a]	47,5% (38)
CD4+ celletal gennemsnitlig ændring fra baseline[b]	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 dagligt 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 dagligt; patienter med en legemsvægt på 10 kg til < 15 kg fik darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to gange dagligt, og patienter med en legemsvægt på 15 kg til < 20 kg fik darunavir/ritonavir 375/50 mg to gange dagligt. 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 kg N=5	15 kg til < 20 kg N=16
HIV-1-RNA < 50 kopier/ml[a]	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+-celletal – procentændring fra baseline[b]	4	4
CD4+-celletal – gennemsnitlig ændring fra baseline[b]	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 dagligt eller 800/100 mg en gang dagligt) i kombination med et baggrundsregime blev evalueret i et klinisk studie med 36 gravide kvinder (18 i hver arm) i andet og tredje trimester samt *post partum*. Virologisk respons blev bibeholdt i hele studieperioden i begge arme. Der forekom ingen overførsel fra moder til barn for de spædbørn, der blev født af de 31 forsøgspersoner, som opretholdt den antiretrovirale behandling indtil fødslen. Der var ingen nye klinisk relevante sikkerhedsfund i forhold til den kendte sikkerhedsprofil for darunavir/ritonavir hos hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir co-administreret med ritonavir er blevet vurderet hos raske, voksne, frivillige forsøgspersoner og hos hiv-1-inficerede patienter. Eksponeringen for darunavir var højere hos hiv-1-inficerede patienter end hos raske forsøgspersoner. Den øgede eksponering for darunavir hos hiv-1-inficerede patienter sammenlignet med raske forsøgspersoner kan muligvis forklares ved de højere koncentrationer af surt α_1-glykoprotein (AAG) hos hiv-1-inficerede patienter, hvilket resulterer i højere binding af darunavir til plasma-AAG og derfor i højere plasmakoncentrationer.

Darunavir metaboliseres især via CYP3A. 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 dagligt. 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 dagligt (se pkt. 4.4).

Ved administration uden indtagelse af mad er den relative biotilgængelighed af darunavir ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir 30% lavere sammenlignet med administration med mad. Darunavir skal derfor tages med 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 surt plasma-α_1-glykoprotein.

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

Biotransformation

In vitro-studier med humane levermikrosomer (HLM'er) tyder på, at darunavir primært gennemgår oxidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i udstrakt grad via det hepatiske CYP-system og næsten udelukkende via isozym-CYP3A4. Et ^{14}C-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 ^{14}C-darunavir med ritonavir-dosis på 400/100 mg kunne 79,5% og 13,9% af den administrerede dosis af ^{14}C-darunavir genfindes i henholdsvis fæces og urin. Det uomdannede darunavir udgjorde ca. 41,2% og 7,7% af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin. Den terminale halveringstid for darunavir var ca. 15 timer, når det blev givet med ritonavir.
Den intravenøse clearance af darunavir alene (150 mg) og ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir var henholdsvis 32,8 l/t og 5,9 l/t.

Særlige populationer

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

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

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir en gang dagligt hos 12 ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg viste, at darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt (se pkt. 4.2). 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 10^6 celler/L (se pkt. 4.2).

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

Farmakokinetikken for darunavir i kombination med ritonavir taget en gang dagligt hos 10 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på mindst 14 kg til < 20 kg viste, at vægtbaserede doser resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt (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 dagligt hos pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som er enten ART-naive eller behandlingserfarne uden DRV-RAMs* og med plasma-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 10^6 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 ^{14}C-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 dagligt, 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 dagligt og 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang dagligt 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)**
C_{max}, ng/ml	4,668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC_{12t}, ng·t/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min}, ng/ml[b]	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.21

[a] n=11 for AUC_{12t}

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)**
C_{max}, ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC_{24t}, ng·t/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min}, ng/ml[a]	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 C_{max}, AUC_{12t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 28%, 26% og 26% lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{12t} og C_{min} 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 C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 33%, 31% og 30% lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 29%, 32% og 50% lavere i forhold til *post partum*.

5.3 Prækliniske 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 1.000 mg/kg darunavir (enkeltdosis) i en alder på 26 dage eller en dosis på 500 mg/kg (gentagen dosis) i alderen fra 23 til 50 dage, og eksponeringen og toksicitetsprofilen var sammenlignelige med dem, der blev observeret hos voksne rotter.

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

Darunavir er blevet vurderet for karcinogent potentiale ved oral tvangsfodring af mus og rotter i op til 104 uger. Daglige doser på 150, 450 og 1.000 mg/kg blev administreret til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg blev administreret til rotter. Dosisrelaterede stigninger i incidensen af hepatocellulære adenomer og karcinomer blev observeret hos både hanner og hunner af begge arter. Follikelcelleadenomer i skjoldbruskkirtlen blev observeret hos hanrotter. Administration af darunavir forårsagede ikke en statistisk signifikant stigning i incidensen af andre benigne eller maligne neoplasmer hos mus eller rotter. De observerede hepatocellulære tumorer og tumorer i skjoldbruskkirtlen hos gnavere anses for at være af begrænset relevans for mennesker. Gentagen administration af darunavir til rotter forårsagede induktion af mikrosomale enzymer i leveren og øgede eliminationen af skjoldbruskkirtelhormoner, 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

Kolloid vandfrit silica
Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon
Natriumcarboxymethylstivelse
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år
Holdbarhed når HDPE-flasken først er åbnet: 100 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Darunavir Viatris 75 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC-Al-blisterpakning, der indeholder 480 tabletter og 480 x 1 tabletter.
Koldformet PVC/Al/OPA-Al-blisterpakning, der indeholder 480 tabletter og 480 x 1 tabletter.
HDPE-flaskepakke med polypropylenskruelåg indeholdende 480 tabletter.

Darunavir Viatris 150 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC-Al-blisterpakning, der indeholder 240 tabletter og 240 x 1 tabletter.
Koldformet PVC/Al/OPA-Al-blisterpakning, der indeholder 240 tabletter og 240 x 1 tabletter.
HDPE-flaskepakke med polypropylenskruelåg indeholdende 60 og 240 tabletter.

Darunavir Viatris 300 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC-Al-blisterpakning, der indeholder 30, 60 og 120 tabletter og 120 x 1 tabletter.
Koldformet PVC/Al/OPA-Al-blisterpakning, der indeholder 30, 60 og 120 tabletter og 120 x 1 tabletter.
HDPE-flaskepakke med polypropylenskruelåg indeholdende 30 og 120 tabletter.

Darunavir Viatris 600 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC-Al-blisterpakning, der indeholder 30 og 60 tabletter og 60 x 1 tabletter.
Koldformet PVC/Al/OPA-Al-blisterpakning, der indeholder 30 og 60 tabletter og 60 x 1 tabletter.
HDPE-flaskepakke med polypropylenskruelåg indeholdende 30, 60 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Darunavir Viatris 75 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

Darunavir Viatris 150 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

Darunavir Viatris 300 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

Darunavir Viatris 600 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. januar 2017
Dato for seneste fornyelse: 16. september 2021.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter.
Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg darunavir.

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 800 mg darunavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukken tablet (tablet).
Hvid/offwhite, oval, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 19,2 mm x 96 mm, præget med'M' på den ene side og 'DV4' på den anden side.

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter

Filmovertrukken tablet (tablet).
Hvid/offwhite, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 21,2 mm x 10,6 mm, præget med 'M' på den ene side og 'DV8' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte passende behandlingsregimer til behandling af hiv-1-infektion hos voksne og pædiatriske patienter fra en alder af 3 år og en legemsvægt på mindst 40 kg:

- som ikke tidligere har fået antiretroviral behandling (ART-naive) (se pkt. 4.2).
- som er ART-erfarne uden mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs), og som har plasma hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 10^6 celler/L. I forbindelse med beslutningen om at påbegynde behandling med darunavir hos sådanne ART-erfarne patienter bør brugen af darunavir vejledes af genotypebestemmelse (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

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

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

Dosering

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

ART-naive voksne patienter
Den anbefalede dosis er 800 mg en gang dagligt taget sammen med cobicistat 150 mg en gang dagligt eller ritonavir 100 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid. Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 800 mg en gang dagligt.

ART-erfarne voksne patienter
Det anbefalede behandlingsregime er som følger:

- Hos ART-erfarne patienter uden mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)*, som har plasma hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 10^6 celler /L, (se pkt. 4.1), kan der anvendes et regime med 800 mg en gang dagligt sammen med cobicistat 150 mg en gang dagligt eller ritonavir 100 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid. Darunavir 400 mg og 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 800 mg en gang dagligt.
- Hos alle andre ART-erfarne patienter eller i tilfælde af, at der ikke foreligger en hiv-1-genotype-bestemmelse, er det anbefalede behandlingsregime 600 mg to gange dagligt sammen med ritonavir 100 mg to gange dagligt i forbindelse med et måltid. Se produktresuméet for Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg tabletter.

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

ART-naive pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 40 kg)
Den anbefalede dosis er 800 mg en gang dagligt sammen med ritonavir 100 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid eller 800 mg en gang dagligt sammen med cobicistat 150 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid (hos unge patienter i alderen 12 år og opefter). Darunavir 400 mg og 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 800 mg en gang dagligt. Dosis af cobicistat til administration sammen med darunavir hos børn under 12 år, er ikke blevet fastlagt.

ART-erfarne pædiatriske patienter (3 til 17 år og legemsvægt mindst 40 kg)
Dosis af cobicistat til administration sammen med darunavir hos børn under 12 år, er ikke blevet fastlagt.

De anbefalede dosisregimer er som følger:

- Hos ART-erfarne patienter uden DRV-RAMs*, som har plasma-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 10^6 celler/L (se pkt. 4.1) kan der anvendes et regime på 800 mg en gang dagligt sammen med ritonavir 100 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid eller 800 mg en gang dagligt sammen med cobicistat 150 mg en gang dagligt i forbindelse med et måltid (hos unge patienter i alderen 12 år og opefter). Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg tabletter kan anvendes til at sammensætte regimet med 800 mg en gang

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

- Hos alle andre ART-erfarne patienter, eller i tilfælde af, at der ikke foreligger en hiv-1-genotypebestemmelse, er det anbefalede behandlingsregime beskrevet i produktresuméet for Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter.

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

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

Nedenstående vejledning er baseret på halveringstiden for darunavir i tilstedeværelse af cobicistat eller ritonavir og på et anbefalet dosisinterval på ca. 24 timer.

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

Særlige populationer

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

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

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

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

Pædiatrisk population
Darunavir bør ikke anvendes til børn

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

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

Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg tabletter er ikke egnet til denne patientgruppe. Andre formuleringer er tilgængelige. Der henvises til produktresuméet for Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter.

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

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

Gælder for darunavir boostet med cobicistat, men ikke hvis darunavir er boostet med ritonavir:
- Darunavir boostet med cobicistat er mere følsomt for CYP3A-induktion end darunavir boostet med ritonavir. Samtidig anvendelse med potente CYP3A-induktorer er kontraindiceret, eftersom disse kan reducere eksponeringen for cobicistat og darunavir med efterfølgende tab af terapeutisk effekt. Potente CYP3A-induktorer omfatter f.eks. carbamazepin, phenobarbital og phenytoin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Darunavir boostet med enten ritonavir eller cobicistat hæmmer elimination af aktive stoffer, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, hvilket medfører forhøjet eksponering for det samtidigt administrerede lægemiddel. Derfor er samtidig behandling med lægemidler, der ved forhøjet plasmakoncentration sættes i forbindelse med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, kontraindiceret (gælder for darunavir boostet med enten ritonavir eller cobicistat). Disse aktive stoffer omfatter f.eks.:
- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin 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 (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 400 mg eller 800 mg skal altid gives oralt sammen med cobicistat eller lavdosis ritonavir som farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.2). Produktresuméet for cobicistat eller ritonavir, som det måtte være relevant, skal derfor læses, inden behandling med darunavir påbegyndes.

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

Darunavir bindes hovedsageligt til surt α_1-glykoprotein. Denne proteinbinding er koncentrations-afhængig, hvilket indicerer, at bindingskapaciteten mættes. Derfor kan fortrængning af lægemidler, der i udstrakt grad bindes til surt α_1-glykoprotein, ikke udelukkes (se pkt. 4.5).

ART-erfarne patienter – dosering en gang dagligt

Darunavir anvendt i kombination med cobicistat eller lavdosis ritonavir en gang dagligt til ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml eller CD4+-celletal $< 100 \times 10^6$ 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 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/ritonavir bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel opvejer den mulige risiko. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af gravide kvinder, som kræver samtidig medicinsk behandling, der kan medføre en yderligere nedsat eksponering for darunavir (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det er påvist, at behandling med darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt i det andet og tredje trimester fører til lav eksponering for darunavir med en reduktion i værdierne for C_{min} på ca. 90 % (se pkt. 5.2). Værdierne for cobicistat falder og giver muligvis ikke tilstrækkelig boostning. Den betydelige reduktion i eksponeringen for darunavir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Behandling med darunavir /cobicistat bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med darunavir

/cobicistat, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6). Som alternativ kan det overvejes at administrere darunavir sammen med en lav dosis af ritonavir.

Ældre

Da der kun foreligger begrænsede oplysninger om brug af darunavir til patienter over 65 år, skal der udvises forsigtighed ved administration af darunavir til ældre patienter, 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 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 Viatris skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt sulfonamidallergi.

Hepatotoksicitet

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

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

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

Patienter med co-eksisterende tilstande

Nedsat leverfunktion
Sikkerheden og virkningen af darunavir er ikke blevet fastslået hos patienter med alvorlige, underliggende leversygdomme, og darunavir er derfor kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. På grund af en stigning i plasmakoncentrationen af ubundet darunavir bør darunavir

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). Cobicistat er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialyse, og der kan derfor ikke gives nogen anbefaling vedrørende brugen af darunavir/cobicistat til disse patienter (se pkt. 4.2).

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

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

Patienter med hæmofili
Der har været rapporter om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med type A- og B-hæmofili, der behandles med PI (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 studier med darunavir, co-administreret med lavdosis ritonavir.

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

Interaktioner med lægemidler

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

Farmakokinetisk forstærker og samtidige lægemidler
Darunavir har forskellige interaktionsprofiler afhængigt af, om stoffet boostes med ritonavir eller cobicistat:

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

Efavirenz i kombination med boostet darunavir kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med darunavir, bør der anvendes et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt. Se produktresuméet for Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter (se pkt. 4.5).

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

Darunavir Viatris indeholder natrium

Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg filmovertrukne tabletter indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Lægemidler, som påvirker darunavireksponering (ritonavir som farmakoforstærker)

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

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

Lægemidler, som påvirker darunavireksponering (cobicistat som farmakoforstærker)

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

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

Lægemidler, som kan blive påvirket af darunavir boostet med ritonavir

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

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

Co-administration af darunavir/ritonavir med lægemidler, der har aktive metabolitter dannet af CYP3A, kan lede til nedsat plasmakoncentration af disse og potentielt forårsage tab af terapeutisk effekt (se nedenstående Interaktionstabel).

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 dagligt. Derfor må darunavir kun anvendes i kombination med 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 og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2D6 (såsom flecainid, propafenon, metoprolol), kan resultere i en øget plasmakoncentration af disse lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Co-administration af darunavir og ritonavir med lægemidler, som primært metaboliseres af CYP2C9 (såsom warfarin) og CYP2C19 (såsom methadon) kan resultere i nedsat systemisk eksponering 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, som kan blive påvirket af darunavir boostet med cobicistat

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

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

Interaktionstabel

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

Interaktionsprofilen for darunavir afhænger af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Der kan derfor være forskellige anbefalinger for darunavir og samtidige lægemidler afhængigt af, om darunavir er boostet med ritonavir eller cobicistat. Ingen af de interaktionsstudier, som præsenteres i tabellen, er blevet udført med darunavir boostet med cobicistat. Der gælder de samme anbefalinger, medmindre andet specifikt er angivet. For yderligere oplysninger om cobicistat, se produktresuméet for cobicistat.

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

I nedenstående tabel er den specifikke farmakokinetiske forstærker angivet, når anbefalingerne er forskellige. Når anbefalingen er den samme for darunavir, uanset om det co-administreres med en lav dosis ritonavir eller cobicistat, anvendes termen "boostet darunavir".

Listen nedenfor med eksempler på lægemiddelinteraktioner er ikke fyldestgørende. Derfor skal mærkningen af hvert lægemiddel, som administreres sammen med darunavir, gennemgås for information releteret til metabolismevejen, interaktions mekanismerne, potentielle riscici og konkrete forholdsregler, som skal tages i forbindelse med co-administration.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV		
Integrasehæmmere		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24h} ↓ 38% dolutegravir C_{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Ved brug af historiske farmakokinetiske data på tværs af studier.	Boostet darunavir og dolutegravir kan bruges uden dosisjustering.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
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. Boostet darunavir og raltegravir kan administreres uden dosisjusteringer.
Nukleosid-revers–transkriptase-hæmmere (NRTI'er)		
Didanosin 400 mg x 1	didanosinAUC ↓ 9% didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Boostet darunavir og didanosin kan administreres uden dosisjusteringer. Didanosin skal administreres på tom mave, således at det bliver administreret 1 time før eller 2 timer efter boostet darunavir, taget sammen med føde.
Tenofovirdisoproxil 245 mg x 1‡	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C_{min} ↑ 24% #darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofovir fra effekten på MDR-1 transport i de renale tubuli)	Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, når boostet darunavir gives i kombination med tenofovirdisoproxil, især hos patienter med underliggende systemisk eller renal sygdom eller hos patienter, der tager nefrotoksiske midler. Darunavir co-administreret med cobicistat reducerer kreatinin-clearance. Se pkt. 4.4, hvis kreatinin-clearance benyttes ved dosisjustering af tenofovir.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Den anbefalede dosis emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg x 1, når det anvendes med boostet darunavir.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	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 boostet darunavir.	Boostet darunavir kan administreres sammen med disse NRTI'er uden dosisjusteringer. Darunavir co-administreret med cobicistat reducerer kreatinin-clearance. Se pkt. 4.4, hvis kreatinin-clearance benyttes ved dosisjustering af emtricitabin eller lamivudin.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
Non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'er)		
Efavirenz 600 mg x 1	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz fra CYP3A-hæmning) (↓ darunavir fra CYP3A-induktion)	Klinisk monitorering for centralnervesystemstoksicitet i forbindelse med øget eksponering for efavirenz kan være indiceret, når darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir gives i kombination med efavirenz. Efavirenz i kombination med darunavir/ritonavir 800/100 mg x 1 kan medføre suboptimal darunavir C_{min}. Hvis efavirenz skal anvendes i kombination med darunavir/ritonavir, bør der anvendes et regime med darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2 (se pkt. 4.4). Co-administration med darunavir co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg x 2	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C_{min} ↓ 49% etravirin C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og etravirin 200 mg x 2 uden dosisjusteringer. Co-administration med darunavir co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Nevirapin 200 mg x 2	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C_{min} ↑ 47% nevirapin C_{max} ↑ 18% #darunavir: koncentrationerne var i overensstemmelse med historiske data. (↑ nevirapin fra CYP3A-hæmning)	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og nevirapin uden dosisjusteringer. Co-administration med darunavir co-administreret med cobicistat kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).
Rilpivirin 150 mg x 1	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C_{min} ↑ 178% rilpivirin C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	Boostet darunavir og rilpivirin kan administreres uden dosisjusteringer.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
Proteasehæmmere (PI) –uden yderligere co-administration af lavdosis ritonavir †		
Atazanavir 300 mg x 1	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: sammenligning af atazanavir/ritonavir 300/100 mg x 1 vs atazanavir 300 mg x 1 i kombination med darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 i kombination med atazanavir 300 mg x 1.	Darunavir kan administreres sammen med lavdosis ritonavir og atazanavir uden dosisjusteringer. Darunavir co-administreret med cobicistat bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt middel, som kræver farmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.2).
Indinavir 800 mg x 2	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: sammenligning af indinavir/ritonavir 800/100 mg x 2 vs indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 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 administreret sammen med lavdosis ritonavir kan dosisjustering af indinavir fra 800 mg x 2 til 600 mg x 2 være nødvendig pga. intolerans. Darunavir co-administreret med cobicistat bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt middel, som kræver farmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5).
Saquinavir 1.000 mg x 2	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% #saquinavir AUC ↓ 6% #saquinavir C_{min}↓ 18% #saquinavir C_{max}↓ 6% Saquinavir: sammenligning af saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg x 2 vs saquinavir/darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg x 2. Darunavir: sammenligning af darunavir/ritonavir 400/100 mg x 2 vs darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombination med saquinavir 1.000 mg x 2.	Det anbefales ikke at kombinere saquinavir med darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir. Darunavir co-administreret med cobicistat bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt middel, som kræver farmakoforstærkning med en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.5).

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
Proteasehæmmere (PI) - med co-administration af lavdosis ritonavir †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x 2 Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg x 2	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ 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 boostet darunavir kontraindiceret (se pkt. 4.3).
CCR5-HÆMMER		
Maraviroc 150 mg x 2	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir-koncentrationer er i overensstemmelse med de historiske data.	Maraviroc-dosis skal være 150 mg x 2, når det administreres sammen med boostet darunavir.
α1-ADRENORECEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes darunavir at øge plasmakoncentrationen af alfuzosin. (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af boostet darunavir og alfuzosin er kontraindiceret (se punkt 4.3).
ANÆSTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøgt. Alfentanil metabolisees via CYP3A og kan dermed hæmmes af boostet darunavir.	Samtidig brug med boostet darunavir kan nødvendiggøre nedsættelse af alfentanildosis og kræver monitorering for risici i forbindelse med forlænget eller forsinket respirationsdepression.
MIDLER MOD ANGINA PECTORIS/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisk) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Quinidin Ranolazin	Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed, og om muligt anbefales monitorering af terapeutisk koncentration for disse antiarytmika ved co-administration med boostet darunavir. Co-administreret boostet darunavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, quinidin eller ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Digoxin 0,4 mg enkeltdosis	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C_{min} ND digoxin C_{max} ↑ 29% (↑ digoxin fra en sandsynlig hæmning af P-gp (P-glykoprotein))	Da digoxin har et snævert terapeutisk indeks, anbefales det at starte med at udskrive den lavest mulige dosis digoxin, hvis der skal gives digoxin til patienter i behandling med boostet darunavir. Dosis af digoxin skal titreres forsigtigt for at opnå den ønskede kliniske effekt samtidig med, at patientens generelle kliniske tilstand vurderes.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg x 2	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C_{min} ↑ 174% clarithromycin C_{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↑ 1% #darunavir C_{max} ↓ 17% 14-OH-clathromycin-koncentrationenerne var ikke målbare ved kombination med darunavir/ritonavir. (↑ clarithromycin fra CYP3A-hæmning og mulig P-gp-hæmning (P-glykoprotein))	Der skal udvises forsigtighed, når clarithromycin kombineres med boostet darunavir. For patienter med nedsat nyrefunktion henvises til produktresuméet for clarithromycin for oplysninger om den anbefalede dosis.
ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER		
Apixaban Rivaroxaban	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet darunavir med disse antikoagulantia kan øge koncentrationerne af antikoagulanset. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Brug af boostet darunavir sammen med et direkte oralt antikoagulans (DOAK), der metaboliseres af CYP3A4 og transporteres af P-gp, frarådes, da det kan medføre en øget blødningsrisiko.
Dabigatranetexilat Edoxaban	dabigatranetexilat (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdosis: dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C_{max} ↑ 64 % darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang dagligt: dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C_{max} ↑ 22 % darunavir/cobicistat 800/150 mg enkeltdosis: dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C_{max} ↑ 164 % darunavir/cobicistat 800/150 mg én gang dagligt: dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C_{max} ↑ 99 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering og/eller dosisreduktion af DOAK'et skal overvejes ved co-administration af darunavir/ritonavir og et DOAK, som transporteres af P-gp, men som ikke metaboliseres af CYP3A4, herunder dabigatranetexilat og edoxaban. Darunavir/cobicistat: Klinisk monitorering og dosisreduktion er påkrævet ved co-administration af darunavir/cobicistat og et DOAK, der transporteres af P-gp, men som ikke metaboliseres af CYP3A4, herunder dabigatranetexilat og edoxaban.
Ticagrelor	Baseret på teoretiske overvejelser kan co-administration af boostet darunavir med ticagrelor øge koncentrationen af ticagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoprotein-hæmning).	Samtidig administration af boostet darunavir og ticagrelor er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Clopidogrel	Ikke undersøgt. Co-administration af clopidogrel med boostet darunavir forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af aktive clopidogrel metabolitter, hvilket kan reducere clopidogrels antikoagulative aktivitet.	Samtidig administration af clopidogrel og boostet darunavir 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 boostet darunavir.	Det anbefales at monitorere INR (International normaliseret ratio), når warfarin kombineres med boostet darunavir.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTIEPILEPTIKA		
Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Phenobarbital og Phenytoin forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og dets farmakoforstærker. (induktion af CYP-enzymer)	Darunavir administreret sammen med lavdosis ritonavir bør ikke anvendes i kombination med disse lægemidler. Brug af disse lægemidler sammen med darunavir/cobicistat er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Carbamazepin 200 mg x 2	carbamazepin AUC ↑ 45% carbamazepin C_{min} ↑ 54% carbamazepin C_{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15% darunavir C_{max} ↔	Der er ikke anbefalet dosisjustering af darunavir/ritonavir. Hvis der er behov for at kombinere darunavir/ritonavir med carbamazepin, skal patienterne monitoreres for potentielle carbamazepinrelaterede bivirkninger. 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/ritonavir. Brug af carbamazepin sammen med darunavir co-administreret med cobicistat er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Clonazepam	Ikke undersøgt. Co-administration af boostet med clonazepam kan øge koncentrationen af clonazepam. (CYP3A-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales, når boostet darunavir administreres sammen med clonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetin 20 mg en gang dagligt Sertralin 50 mg en gang dagligt	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C_{min} ↓ 37% paroxetin C_{max} ↓ 36% [#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C_{min} ↓ 49% sertralin C_{max} ↓ 44% [#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↓ 6% [#]darunavir C_{max} ↔ I kontrast til disse data med darunavir/ritonavir kan darunavir/cobicistat øge plasmakoncentrationen af disse antidepressiva (CYP2D6-og/eller CYP3A-hæmning)	Hvis antidepressiva co-administreres med boostet darunavir, anbefales dosistitrering af dosis 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 boostet darunavir, monitoreres for antidepressivt respons.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Samtidig brug af boostet darunavir og disse antidepressiva kan øge koncentrationerne af antidepressivummet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet darunavir med disse antidepressiva, og det kan være nødvendigt at justere dosis af antidepressivummet.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Ikke undersøgt. Baseret på teoretiske overvejelser forventes darunavir co-administreret med cobicistat at øge plasmakoncentrationen af metformin. (MATE1-hæmning)	Omhyggelig monitorering af patienten og justering af metformindosis anbefales til patienter, som tager darunavir co-administreret med cobicistat. (Gælder ikke for darunavir co-administreret med ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøgt.	Co-administration af domperidon og boostet darunavir er kontraindiceret.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol	Ikke undersøgt. Ritonavir kan nedsætte plasmakoncentrationen af voriconazol. (induktion af CYP enzymerne) Koncentrationen af voriconazol kan øges eller nedsættes ved co-administration med darunavir co-administreret med cobicistat. (hæmning af CYP enzymer)	Voriconazol bør ikke kombineres med boostet darunavir, medmindre en risk/benefit-vurdering retfærdiggør brug af voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Ikke undersøgt. Boostet 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 boostet darunavir kan øge plasmakoncentrationen af darunavir og/eller clotrimazol. darunavir AUC_{24h} ↑ 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 boostet darunavir kan øge eksponeringen for colchicin. (CYP3A- og/eller P-gp-hæmning)	Dosisreduktion eller seponering af colchicin anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med boostet darunavir er nødvendig. Colchicin sammen med boostet darunavir er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).
MALARIAMIDLER		
Artemether/ lumefantrin 80/480 mg, 6 doser efter 0, 8, 24, 36, 48 og 60 timer	artemether AUC ↓ 16% artemether C_{min} ↔ artemether C_{max} ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C_{min} ↔ dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C_{min} ↑ 126% lumefantrin C_{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔	Kombinationen af boostet darunavir og artemether/lumefantrin kan anvendes uden dosisjusteringer. Der skal dog udvises forsigtighed på grund af den øgede eksponering for lumefantrin.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	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 boostet darunavir frarådes. Kombinationen af rifampicin og boostet darunavir kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg hver anden dag	rifabutin AUC[**] ↑ 55% rifabutin C_{min}[**] ↑ ND rifabutin C_{max}[**] ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% [**] totalt aktivt rifabutin (moderstof + 25-*O*-desacetyl-metabolit) Interaktionsstudiet viste en sammenlignelig daglig systemisk eksponering af rifabutin imellem behandling med 300 mg x 1 og 150 mg hver anden dag i kombination med darunavir/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 C_{max} 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 administreret sammen med 100 mg ritonavir.	For patienter, der får kombinationsbehandling med darunavir co-administreret med ritonavir, er det nødvendigt at reducere dosis af rifabutin med 75% af den sædvanlige dosis på 300 mg/dag (f.eks. rifabutin 150 mg hver anden dag) samt en skærpelse i overvågningen af rifabutin-relaterede bivirkninger. I tilfælde af sikkerhedsmæssige risici skal det overvejes at forlænge doseringsintervallet yderligere og/eller monitorere rifabutin-niveauerne. Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter. På baggrund af sikkerhedsprofilen for darunavir/ritonavir giver denne øgede eksponering af darunavir ved samtidig administration af rifabutin ikke anledning til en justering af dosis for darunavir/ritonavir. På baggrund af en farmakokinetisk model er det også relevant at reducere dosis med 75% hos patienter, der får rifabutin i andre doser end 300 mg/dag. Co-administration af darunavir co-administreret med cobicistat og rifabutin frarådes.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANTINEOPLASTIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin Everolimus Irinotecan	Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antineoplastika. (CYP3A-hæmning)	Koncentrationerne af disse lægemidler kan øges ved co-administration med boostet darunavir, hvilket kan øge risikoen for de bivirkninger, der normalt ses med disse midler. Der skal udvises forsigtighed ved kombination af et af disse antineoplastiske midler og boostet darunavir. Samtidig brug af everolimus eller irinotecan og boostet darunavir frarådes.
ANTIPSYKOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin	Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af dette antipsykotikum. (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af boostet darunavir og quetiapin er kontraindiceret, da quetiapin-relateret toksicitet derved kan øges. En øget koncentration af quetiapin kan føre til koma (se punkt 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse antipsykotika. (CYP3A- og/eller CYP2D6 og/eller P-gp-hæmning)	Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af disse lægemidler ved co-administration med boostet darunavir. Samtidig administration af boostet darunavir og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindiceret (se punkt 4.3).
BETABLOKKERE		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøgt. Boostet darunavir forventes at øge plasmakoncentrationen af disse betablokkere. (CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet darunavir med betablokkere. En lavere dosis af betablokkeren bør overvejes.
CALCIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøgt. Boostet darunavir kan forventes at øge plasmakoncentrationen af calciumantagonisterne. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering af terapeutiske og uønskede virkninger anbefales, når disse lægemidler administreres sammen med boostet darunavir.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider der primært metaboliseres af CYP3A (herunder betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Fluticason: I et klinisk studie hvor ritonavir 100 mg kapsler to gange dagligt blev administreret samtidig med 50 µg intranasalt fluticasonpropionat (4 gange dagligt) i 7 dage hos raske forsøgspersoner, steg plasmaniveauerne af fluticasonpropionat signifikant, hvorimod de naturlige kortisolniveauer faldt med ca. 86% (90% konfidensinterval 82-89%). Der kan forventes en større effekt, når fluticason inhaleres. Der er blevet rapporteret systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression, hos patienter, der får ritonavir samt inhaleret eller intranasalt administreret fluticason. Virkningerne af høj systemisk eksponering for fluticason på plasmaniveauerne af ritonavir kendes endnu ikke. Andre kortikosteroider: Interaktion ikke undersøgt. Plasmakoncentrationer af disse lægemidler kan stige ved samtidig administration af boostet darunavir, hvilket fører til reducerede serumkortisolkoncentrationer.	Samtidig administration af boostet darunavir og kortikosteroider (alle administrationsveje), som metaboliseres af CYP3A kan øge risikoen for udvikling af systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression. Samtidig administration med CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen herved. I disse tilfælde bør patienter overvåges for systemiske kortikosteroidvirkninger. Andre kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisme f.eks. beclomethason, bør især overvejes til længerevarende brug.
Dexamethason (systemisk)	Ikke undersøgt. Dexamethason kan nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexamethason skal bruges med forsigtighed ved kombination med boostet darunavir.
ENDOTELINRECEPTOR-ANTAGONISTER		
Bosentan	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af bosentan og boostet darunavir kan øge plasmakoncentrationen af bosentan. Bosentan forventes at reducere plasmakoncentrationen af darunavir og/eller dets farmakoforstærker. (CYP3A-induktion)	Ved samtidig administration sammen med darunavir og lavdosis ritonavir skal patienten monitoreres for tolerabilitet af bosentan. Co-administration af darunavir co-administreret med cobicistat og bosentan frarådes.
DIREKTE VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER MOD HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A-proteasehæmmere		
Elbasvir/grazoprevir	Boostet darunavir kan medføre en stigning i eksponeringen for grazoprevir.	Samtidig anvendelse af boostet darunavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet darunavir øge eksponeringen for glecaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hæmning)	Det frarådes at co-administrere boostet arunavir og glecaprevir/pibrentasvir.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon *(Hypericum perforatum)*	Ikke undersøgt. Perikon forventes at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir eller dets farmakoforstærkere. (CYP-induktion)	Boostet darunavir 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		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøgt. Plasmakoncentrationen af lovastatin og simvastatin forventes at stige markant, når de gives sammen med boostet darunavir (CYP3A-hæmning)	Øgede plasmakoncentrationer af lovastatin eller simvastatin kan forårsage myopati, herunder rabdomyolyse. Samtidig brug af lovastatin eller simvastatin og boostet darunavir er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Atorvastatin 10 mg x 1	atorvastatin AUC ↑ 3-4 gange atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 gange atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 gange [#]darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290 %[Ω] atorvastatin C_{max} ↑ 319 %[Ω] atorvastatin C_{min} ND[Ω] [Ω] med darunavir/cobicistat 800/150 mg	Hvis der er behov for administration af atorvastatin og darunavir 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.
Pravastatin 40 mg som enkeldosis	pravastatin AUC ↑ 81%[¶] pravastatin C_{min} ND pravastatin C_{max} ↑ 63% [¶] en op til 5 gangs forøgning blev set hos en begrænset undergruppe af forsøgspersoner	Hvis der er behov for administration af pravastatin og boostet darunavir, anbefales det at starte med den lavest mulige dosis af pravastatin og optitrere til den ønskede kliniske effekt samtidig med overvågning af sikkerhed/ bivirkninger.
Rosuvastatin 10 mg x 1	rosuvastatin AUC ↑ 48%[‖] rosuvastatin C_{max} ↑ 144%[‖] [‖] baseret på offentliggjorte data med darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93 %[§] rosuvastatin C_{max} ↑ 277 %[§] rosuvastatin C_{min} ND[§] [§] med darunavir/cobicistat 800/150 mg	Hvis der er behov for administration af rosuvastatin og darunavir 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.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ANDRE LIPIDMODIFICERENDE MIDLER		
Lomitapid	Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administreret boostet darunavir at øge eksponeringen for lomitapid. (CYP3A-hæmning)	Co-administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
H_2-RECEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg x 2	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	Boostet darunavir kan administreres sammen med H_2-receptorantagonister uden dosisjusteringer.
IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøgt. Eksponeringen for disse immunsuppressiva vil øges ved samtidig administration af boostet darunavir. (CYP3A-hæmning)	Der skal i forbindelse med co-administration foretages terapeutisk lægemiddelmonitorering af det immunsupprimerende middel. Samtidig brug af everolimus og boostet darunavir frarådes.
INHALEREDE β-AGONISTER		
Salmeterol	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af salmeterol og boostet darunavir kan øge plasmakoncentrationen af salmeterol.	Samtidig anvendelse af salmeterol og boostet darunavir anbefales ikke. Kombinationen kan medføre en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger af salmeterol inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGETIKA / BEHANDLING AF OPIOIDAFHÆNGIGHED		
Methadon individuel dosering fra 55 mg-150 mg x 1	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C_{min} ↓ 15% R(-) methadon C_{max} ↓ 24% Darunavir/cobicistat kan i modsætning hertil øge plasmakoncentrationen af methadon (se produktresuméet for cobicistat).	Det er ikke nødvendigt at justere methadondosis, når der påbegyndes behandling med boostet darunavir. Dog kan det være nødvendigt at justere methadondosis ved samtidig administration over en længere periode. Derfor anbefales klinisk monitorering, da justering af vedligeholdelsesbehandling kan være nødvendig hos nogle patienter.
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg–16/4 mg x 1	buprenorphin AUC ↓ 11% buprenorphin C_{min} ↔ buprenorphin C_{max} ↓ 8% norbuprenorphin AUC ↑ 46% norbuprenorphin C_{min} ↑ 71% norbuprenorphin C_{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C_{min} ND naloxon C_{max} ↔	Den kliniske relevans af stigningen i norbuprenorphins farmakokinetiske parametre er ikke fastlagt. Dosisjustering af buprenorphin er måske ikke nødvendig ved administration sammen med boostet darunavir, men en omhyggelig klinisk monitorering for tegn på opioidtoksicitet anbefales.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Baseret på teoretiske overvejelser kan boostet darunavir øge plasmakoncentrationen af disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	Klinisk monitoring anbefales ved administration af boostet darunavir sammen med disse analgetika.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
ØSTROGENBASERET PRÆVENTION		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg x 1)	drospirenon AUC ↑ 58 %[€] drospirenon C_{min} ND[€] drospirenon C_{max} ↑ 15 %[€] ethinylestradiol AUC ↓ 30 %[€] ethinylestradiol C_{min} ND[€] ethinylestradiol C_{max} ↓ 14 %[€] [€] med darunavir/cobicistat	Når darunavir 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 og lavdosis ritonavir. Patienter, der får hormonerstatningsbehandling med østrogen, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel.
Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg x 1	ethinylestradiol AUC ↓ 44%[β] ethinylestradiol C_{min} ↓ 62%[β] ethinylestradiol C_{max} ↓ 32%[β] norethindron AUC ↓ 14%[β] norethindron C_{min} ↓ 30%[β] norethindron C_{max} ↔[β] [β] med darunavir/ritonavir	
OPIOID ANTAGONISTER		
Naloxegol	Ikke undersøgt.	Co-administration af boostet 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 og lavdosis ritonavir.	Kombination af avanafil og boostet darunavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af andre PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion og boostet darunavir. Hvis samtidig brug af sildenafil, vardenafil eller tadalafil og boostet darunavir er indiceret, anbefales det at give en enkeltdosis sildenafil på højst 25 mg i løbet af 48 timer, en enkeltdosis vardenafil på højst 2,5 mg i løbet af 72 timer eller en enkeltdosis tadalafil på højst 10 mg i løbet af 72 timer.
Til behandling af pulmonal arteriel hypertension Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af sildenafil eller tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension og boostet darunavir kan øge plasmakoncentrationen af sildenafil og tadalafil. (CYP3A-hæmning)	En sikker og effektiv dosis af sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension administreret sammen med boostet darunavir er ikke fastlagt. Der er øget risiko for sildenafil-relaterede bivirkninger (inklusive synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope). Co-administration af boostet darunavir og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Co-administration af tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension og boostet darunavir anbefales ikke.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol 20 mg x 1	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	Boostet darunavir kan administreres sammen med protonpumpehæmmere uden dosisjusteringer.

INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	**Interaktioner Geometrisk middelændring (%)**	**Anbefalinger vedrørende co-administration**
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Ikke undersøgt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i vid udstrækning af CYP3A. Co-administration med boostet darunavir kan give anledning til en kraftig forøgelse af koncentrationen af disse lægemidler. Co-administration af parenteral midazolam med boostet darunavir kan give en kraftig forøgelse af koncentrationen af dette benzodiazepin. Data for samtidig brug af parenteral midazolam med andre proteasehæmmere peger på en mulig 3-4 gange forøgelse af midazolams plasmaniveau.	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af boostet darunavir med disse sedativa/hypnotika, og en lavere dosis af sedativa/hypnotika bør overvejes. Hvis parenteral midazolam co-administreres med boostet darunavir, skal det foregå på en intensivafdeling (ITA) eller i lignende rammer, der sikrer tæt klinisk monitorering og passende medicinsk håndtering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Det bør overvejes at justere midazolamdosis, især hvis der administreres mere end en enkelt dosis midazolam.
Midazolam (oral) Triazolam		Boostet darunavir med triazolam eller oral midazolam er kontraindiceret (se pkt. 4.3)
BEHANDLING AF PRÆMATUR EJAKULATION		
Dapoxetin	Ikke undersøgt.	Co-administration af boostet darunavir og dapoxetin er kontraindiceret.
UROLOGISKE LÆGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøgt.	Brug med forsigtighed. Monitorer for bivirkninger af fesoteridin eller solifenacin. Dosisreduktion af fesoteridin eller solifenacin kan være nødvendig.

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

[†] Darunavirs sikkerhed og virkning sammen med 100 mg ritonavir og andre 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).

Behandling med darunavir/cobicistat 800/150 mg under graviditet fører til lav eksponering for darunavir (se pkt. 5.2), hvilket kan være forbundet med en øget risiko for behandlingssvigt og en øget risiko for overførsel af hiv til barnet. Behandling med darunavir /cobicistat bør derfor ikke påbegyndes

under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med darunavir /cobicistat, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

Amning

Det er ukendt, 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.

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

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

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

For oplysninger om cobicistat, se i produktresuméet for cobicistat.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

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

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Ikke almindelig	herpes simplex
Blod og lymfesystem	
Ikke almindelig Sjælden	trombocytopeni, neutropeni, anæmi, leukopeni forøget eosinofiltal
Immunsystemet	
Ikke almindelig	immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS) , (lægemiddel)overfølsomhed
Det endokrine system	
Ikke almindelig	hypotyroidisme, forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet
Metabolisme og ernæring	
Almindelig Ikke 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	
Almindelig Ikke almindelig Sjælden	søvnløshed depression, desorientering, angst, søvnforstyrrelser, unormale drømme, mareridt, nedsat libido konfusion, humørændring, rastløshed
Nervesystemet	
Almindelig Ikke almindelig Sjælden	hovedpine, perifer neuropati, svimmelhed letargi, paræstesi, hypæstesi, dysgeusi, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, somnolens synkope, krampe, ageusi, forstyrrelser i søvnfaserytmen
Øjne	
Ikke almindelig Sjælden	konjunktival hyperæmi, tørre øjne synsforstyrrelser
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkninger
Hjerte	
Ikke almindelig	myokardieinfarkt, angina pectoris, elektrokardiogram, der viser QT-forlængelse, takykardi
Sjælden	akut myokardieinfarkt, sinus bradykardi, hjertebanken
Vaskulære sygdomme	
Ikke almindelig	hypertension, rødmen
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	dyspnø, hoste, næseblødning, halsirritation
Sjælden	næseflåd
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	diarré
Almindelig	opkastning, kvalme, abdominale smerter, forhøjet blodamylase, dyspepsi, abdominal distention, flatulens
Ikke almindelig	pankreatitis, gastritis, gastroøsofageal reflukssygdom, aftøs stomatitis, opkastningsfornemmelser, mundtørhed, mavebesvær, forstoppelse, forhøjet lipase, ræben, oral dysæstesi,
Sjælden	stomatitis, hæmatemese, keilit, tørre læber, belægninger på tungen
Lever og galdeveje	
Almindelig	forhøjet alanin-aminotranferase
Ikke almindelig	hepatitis, cytolytisk hepatitis, hepatisk steatose, hepatomegali, forhøjet aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotranferase, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet gamma-glutamyltransferase
Hud og subkutane væv	
Almindelig	udslæt (herunder makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst og kløende udslæt), kløe
Ikke almindelig	angioødem, generaliseret udslæt, allergisk dermatitis, nældefeber, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesved, alopeci, akne, tør hud, neglepigmentering
Sjælden	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitis, seboroisk dermatitis, hudlæsioner, xeroderma,
Ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse, akut generaliseret eksantematøs pustulose
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvaghed, artralgi, smerter i ekstremiteter, osteoporose, forhøjet kreatinkinase i blodet
Sjælden	stivhed i skeletmuskulaturen, artritis, ledstivhed
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	akut nyresvigt, nyresvigt, nephrolitiasis, forhøjet kreatinin i blodet, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nocturi, pollakisuri
Sjælden	nedsat kreatininclearance i nyrerne, krystallinsk nefropati§
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	erektil dysfunktion, gynækomasti

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkninger
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	asteni, træthed
Ikke almindelig	pyrexi, brystsmerter, perifert ødem, utilpashed, varmefølelse, irritabilitet, smerte
Sjælden	kulderystelse, unormal følelse, tørhed

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

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

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkning
Immunsystemet	
Almindelig	(lægemiddel)overfølsomhed
Ikke almindelig	inflammatorisk immunreaktiveringssyndrom
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	unormale drømme
Nervesystemet	
Meget almindelig	hovedpine
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	diarré, kvalme
Almindelig	opkastning, mavesmerter, abdominal distension, dyspepsi, flatulens, forhøjede pancreas-enzymer
Ikke almindelig	akut pancreatitis
Lever og galdeveje	
Almindelig	forhøjede leverenzymer
Ikke almindelig	hepatitis*, cytolytisk hepatitis*
Meget almindelig	udslæt (herunder makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst, pruritisk udslæt, generaliseret udslæt og allergisk dermatitis)
Almindelig	angiødem, pruritus, urticaria
Sjælden	lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer*, Stevens-Johnson syndrom*
Ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse*, akut generaliseret eksantematøs pustulose*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	myalgi
Ikke almindelig	osteonekrose*

MedDRA-systemorganklasse Hyppighedskategori	Bivirkning
Nyrer og urinveje	
Sjælden	Krystallinsk nefropati*§
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	gynækomasti*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig Ikke almindelig	træthed asteni
Undersøgelser	
Almindelig	forhøjet kreatinin i blodet

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Metaboliske parametre
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, rabdomyolyse i forbindelse med brug af proteasehæmmere, især i kombination med NRTI'er.

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt erkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langtidseksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

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

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

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

Andre særlige populationer

Patienter co-inficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus
Blandt 1 968 behandlingserfarne patienter, der fik darunavir, co-administreret med ritonavir, 600/100 mg to gange dagligt, havde 236 patienter også hepatitis B eller C. Disse patienter havde en større risiko for forhøjelse af hepatisk aminotransferase ved baseline og efter behandlingsstart end patienter uden kronisk viral hepatitis (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er kun begrænset erfaring med akut overdosering af darunavir, co-administreret med cobicistat eller lavdosis ritonavir, hos mennesker. Enkeltdoser op til 3.200 mg darunavir som oral opløsning alene og op til 1.600 mg 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.

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 (K_D på 4,5 x 10^{-12}M). 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 EC_{50} 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 EC_{50}-værdier fra < 0,1 til 4,3 nM.

Disse EC_{50}-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 EC_{50}-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 dagligt, som fik virologisk svigt ved rebound, og som var følsomme for tipranavir ved baseline, forblev følsomme for tipranavir efter behandling i langt de fleste tilfælde.

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

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

	ARTEMIS Uge 192	ODIN Uge 48		TITAN Uge 48
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=298
Samlet antal virologiske svigt[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Individer, der aldrig har været supprimerede	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Antal deltagere med virologisk svigt og parrede genotyper ved baseline og endepunkt, der udviklede mutationer[b] ved endepunktet, n/N				
Primære (major) PI-mutationer	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
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				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

[b] IAS-USA-lister

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

	GS-US-216-130 Uge 48	
	Behandlingsnaive darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt N=295	Behandlingserfarne darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt N=18
Antal forsøgspersoner med virologisk svigt[a] og genotypedata, som udvikler mutationer[b] ved endepunktet, n/N		
Primære (major) PI-mutationer	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7

	GS-US-216-130 Uge 48	
	Behandlingsnaive darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt N=295	Behandlingserfarne darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt N=18
Antal forsøgspersoner med virologisk svigt[a] og fænotypedata, som udviser resistens over for PI'er ved endepunktet[c], n/N		
HIV PI		
Darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
Atazanavir	0/8	0/7
Indinavir	0/8	0/7
Lopinavir	0/8	0/7
Saquinavir	0/8	0/7
Tipranavir	0/8	0/7

[a] Virogiske svigt var defineret som: aldrig supprimeret: bekræftet HIV-1-RNA < 1 log_{10}-reduktion fra *baseline* og ≥ 50 kopier/ml ved uge 8; *rebound*: HIV-1-RNA < 50 kopier/ml fulgt af bekræftet HIV-1-RNA til ≥ 400 kopier/ml eller bekræftet > 1 log_{10} HIV-1-RNA-stigning fra nadir; seponeringer med HIV-1-RNA ≥ 400 kopier/ml ved sidste besøg

[b] IAS-USA-lister

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

Krydsresistens

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

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

Kliniske resultater

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

Voksne patienter

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

GS-US-216-130 er et enkeltarmet, åbent, fase III-studie, som evaluerer farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og effekt af darunavir med cobicistat hos 313 hiv-1-inficerede voksne patienter (295 behandlingsnaive og 18 behandlingserfarne). Disse patienter fik darunavir 800 mg en gang dagligt i kombination med cobicistat 150 mg en gang dagligt med et investigatorvalgt baggrundsregime bestående af 2 aktive NRTI'er.

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

	GS-US-216-130		
Resultater ved uge 48	Behandlingsnaive darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=295	Behandlingserfarne darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=18	Alle forsøgspersoner darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=313
hiv-1-RNA < 50 kopier/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
gennemsnitlig hiv-1-RNA-logændring fra *baseline* (log_{10} kopier/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
gennemsnitlig ændring fra *baseline*[b] i CD4+ celletal	+174	+102	+170

[a] I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response)
[b] I henhold til LOCF (last obervation carried forward)

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

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

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

	ARTEMIS					
	Uge 48[a]			Uge 96[b]		
Resultater	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg pr. dag N=346	Behandlings forskel (95% CI)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg pr. dag N=346	Behandlings forskel (95% CI)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml[c]						
Alle patienter	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]
Med hiv-RNA < 100.000 ved baseline	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9)[d]	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0)[d]
Med hiv-RNA ≥ 100.000 ved baseline	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1)[d]	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3)[d]
Med CD4+ celletal < 200 ved baseline	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2)[d]	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2)[d]
Med CD4+ celletal ≥ 200 ved baseline	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9.2)[d]	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2)[d]

	ARTEMIS					
	Uge 48[a]			Uge 96[b]		
Resultater	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg pr. dag N=346	Behandlings forskel (95% CI)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg pr. dag N=346	Behandlings forskel (95% CI)
Median CD4+ celletals ændring fra baseline (x 10^6/L)[e]	137	141		171	188	

[a] Data baseret på analyser ved uge 48
[b] Data baseret på analyser ved uge 96
[c] I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of vrtal response)
[d] Baseret på en normal approksimation af forskellen i% respons
[e] Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter der afbrød behandlingen i utide medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

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

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

ODIN er et randomiseret, åbent fase III-studie, der sammenligner darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt 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/ritonavir 800/100 mg x 1 + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=296	Behandlingsforskel (95% CI for forskel)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Med hiv-1-RNA (kopier/ml) ved baseline			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Med CD4+ celletal (x 10^6/L) ved baseline			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Med hiv-1-subtype			
Type B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Andet[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

ODIN			
Resultat	Darunavir/ritonavir 800/100 mg x 1 + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2 + OBR N=296	Behandlingsforskel (95% CI for forskel)
Gennemsnitlig ændring fra baseline i CD4+ celletal (x 10^6/L)[e]	108	112	-5[d] (-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 plasma-hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, på behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos både ITT-og OP-populationer.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos ART-erfarne patienter bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA ≥ 100.000 kopier/ml eller CD4+-celletal < 100 x 10^6 celler/L (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1subtyper end subtype B.

Pædiatriske patienter

ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 år til < 18 år og legemsvægt mindst 40 kg
DIONE er et åbent fase II-studie til evaluering af farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og effekt af darunavir sammen med lavdosis ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1-smittede pædiatriske patienter i alderen 12 år til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg. Disse patienter fik darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Virologisk respons er defineret som et fald i hiv-1-RNA-niveau i plasma på mindst 1,0 $\log_{10}$ i forhold til baseline.

DIONE	
Resultater ved uge 48	Darunavir/ritonavir N=12
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml[a]	83,3% (10)
CD4+ procent ændring fra baseline[b]	14
CD4+ celletal gennemsnitlig ændring fra baseline[b]	221
≥ 1.0 $\log_{10}$ fald fra baseline i viral load i plasma	100 %

[a] I henhold til TLOVR-algoritmen (time to loss of viral response).
[b] Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter der afbrød behandlingen i utide medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

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

Virologiske resultater hos ART-erfarne, virologisk supprimerede unge i uge 48	
GS-US-216-0128	
Resultater i uge 48	Darunavir/cobicistat + mindst 2 NRTI'er (N=7)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/mL iht. *FDA Snapshot Approach*	85.7% (6)
CD4+ procent ændring fra baseline[a]	-6.1%

Virologiske resultater hos ART-erfarne, virologisk supprimerede unge i uge 48	
GS-US-216-0128	
Resultater i uge 48	Darunavir/cobicistat + mindst 2 NRTI'er (N=7)
CD4+ celletal gennemsnitlig ændring fra baseline[a]	-342 celler/mm³

[a] Ingen udledning (observerede data).

Vedrørende yderligere kliniske studieresultater hos ART-erfarne voksne og pædiatriske patienter henvises til produktresuméet for Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg tabletter.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir, co-administreret med cobicistat eller ritonavir, er blevet vurderet hos raske, voksne, frivillige forsøgspersoner og hos hiv-1-inficerede patienter. Eksponeringen for darunavir var højere hos hiv-1-inficerede patienter end hos raske forsøgspersoner. Den øgede eksponering for darunavir hos hiv-1-inficerede patienter sammenlignet med raske forsøgspersoner kan muligvis forklares ved de højere koncentrationer af surt α_1- glykoprotein (AAG) hos hiv-1- inficerede patienter, hvilket resulterer i højere binding af darunavir til plasma-AAG og derfor i højere plasmakoncentrationer.

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

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

Absorption

Darunavir blev hurtigt optaget efter oral administration. Den maksimale plasmakoncentration 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 dagligt. 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 dagligt (se pkt. 4.4).

Ved administration uden indtagelse af mad er den relative biotilgængelighed af darunavir ved tilstedeværelse af cobicistat eller lavdosis ritonavir lavere sammenlignet med administration med mad. darunavir 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 surt plasma α_1-glykoprotein.

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

Biotransformation

In vitro-studier med humane levermikrosomer (HLM'er) tyder på, at darunavir primært gennemgår oxidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i udstrakt grad via det hepatiske CYP-system og næsten udelukkende via isozym-CYP3A4. Et ^{14}C-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 ^{14}C-darunavir med ritonavir-dosis på 400/100 mg kunne 79,5% og 13,9% af den administrerede dosis af ^{14}C-darunavir genfindes i henholdsvis fæces og urin. Det uomdannede darunavir udgjorde ca. 41,2% og 7,7% af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin. Den terminale halveringstid for darunavir var ca. 15 timer, når det blev givet med ritonavir.
Den intravenøse clearance af darunavir alene (150 mg) og ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir var henholdsvis 32,8 l/t og 5,9 l/t.

Særlige populationer

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

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

De farmakokinetiske egenskaber af darunavir i kombination med ritonavir en gang dagligt hos 12 ART-naive pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg viste, at darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt. Derfor kan den samme daglige dosis anvendes til behandlingserfarne unge i alderen 12 til < 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg, der ikke har mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAMs)*, og som har plasma-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 10^6 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 dagligt hos 10 behandlingserfarne pædiatriske patienter i alderen 3 til < 6 år med en legemsvægt på mindst 14 kg til < 20 kg viste, at vægtbaserede doser resulterede i en darunavireksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, der fik darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt (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 dagligt hos pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som er enten ART-naive eller behandlingserfarne uden DRV-RAMs* og med plasma-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml og CD4+-celletal ≥ 100 x 10^6 celler/L (se pkt. 4.2).

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

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

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

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

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

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

[d] Koncentration ved prædosis (0 timer) blev anvendt som surrogat for koncentration ved 24 timer for så vidt angår estimering af AUC_{tau} og C_{tau} i studiet GS-US-216-0128.

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

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 ^{14}C-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 dagligt, 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 dagligt og 800/100 mg darunavir/ritonavir en gang dagligt 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)**
C_{max}, ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.63	6.659 ± 2.364
AUC_{12t}, ng·t/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min}, ng/ml[b]	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

[a] n=10 for AUC_{12t}

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)**
C_{max}, ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.70
AUC_{24t}, ng·t/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min}, ng/ml[a]	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 C_{max}, AUC_{12t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 28%, 26% og 26% lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{12t} og C_{min} 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 C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 33%, 31% og 30% lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 29%, 32% og 50% lavere i forhold til *post partum*.

Behandling med darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt under graviditet fører til lav eksponering for darunavir. Hos kvinder, der fik darunavir/cobicistat i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 49 %, 56 % og 92 % lavere i forhold til *post partum.* I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og C_{min} for total-darunavir hhv. 37 %, 50 % og 89 % lavere i forhold til *post partum*. Den ubundne fraktion var også væsentligt reduceret, herunder reduktioner i værdierne for C_{min} på ca. 90 %.

Hovedårsagen til disse lave eksponeringer er en markant reduktion i eksponering for cobicistat som følge af graviditetsassocieret enzyminduktion (se nedenfor).

Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 800/150 mg darunavir/cobicistat en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet trimester af graviditeten, tredje trimester af graviditeten og *post partum*			
Farmakokinetik for total-darunavir (Gennemsnit ± SD)	**Andet trimester af graviditeten (n=7)**	**Tredje trimester af graviditeten (n=6)**	***Postpartum* (6-12 uger) (n=6)**
C_{max}, ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC_{24t}, ng.t/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C_{min}, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

Eksponeringen for cobicistat var lavere under graviditeten, hvilket muligvis kan føre til suboptimalboostning af darunavir. I andet trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og Cmin for cobicistat hhv. 50 %, 63 % og 83 % lavere i forhold til post partum. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for C_{max}, AUC_{24t} og Cmin for cobicistat hhv. 27 %, 49 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*.

5.3 Prækliniske 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 1.000 mg/kg darunavir (enkeltdosis) i en alder på 26 dage eller en dosis på 500 mg/kg (gentagen dosis)

i alderen fra 23 til 50 dage, og eksponeringen og toksicitetsprofilen var sammenlignelige med dem, der blev observeret hos voksne rotter.

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

Darunavir er blevet vurderet for karcinogent potentiale ved oral tvangsfodring af mus og rotter i op til 104 uger. Daglige doser på 150, 450 og 1.000 mg/kg blev administreret til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg blev administreret til rotter. Dosisrelaterede stigninger i incidensen af hepatocellulære adenomer og karcinomer blev observeret hos både hanner og hunner af begge arter. Follikelcelleadenomer i skjoldbruskkirtlen blev observeret hos hanrotter. Administration af darunavir forårsagede ikke en statistisk signifikant stigning i incidensen af andre benigne eller maligne neoplasmer hos mus eller rotter. De observerede hepatocellulære tumorer og tumorer i skjoldbruskkirtlen hos gnavere anses for at være af begrænset relevans for mennesker. Gentagen administration af darunavir til rotter forårsagede induktion af mikrosomale enzymer i leveren og øgede eliminationen af skjoldbruskkirtelhormoner, 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

Kolloid vandfrit silica
Mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon
Natriumcarboxymethylstivelse
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter

3 år
Holdbarhed når HDPE-flasken først er åbnet: 100 dage.

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter

3 år
Holdbarhed når HDPE-flasken først er åbnet: 90 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC-Al-blisterpakning
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Koldformet PVC/Al/OPA-Al-blisterpakning
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

HDPE-flaskepakke
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC-Al-blisterpakning, der indeholder 30 og 60 tabletter og 60 x 1 tabletter.
Koldformet PVC/Al/OPA-Al-blisterpakning, der indeholder 30 og 60 tabletter og 60 x 1 tabletter.
HDPE-flaskepakke med polypropylenskruelåg indeholdende 60 og 100 tabletter.

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC-Al-blisterpakning, der indeholder 30 tabletter og 30 x 1 tabletter.
Koldformet PVC/Al/OPA-Al-blisterpakning, der indeholder 30 og 30 x 1 tabletter.
HDPE-flaskepakke med polypropylenskruelåg, der indeholder 30, 60 og 90 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1140/022
EU/1/16/1140/023
EU/1/16/1140/024
EU/1/16/1140/025
EU/1/16/1140/026
EU/1/16/1140/027
EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/16/1140/039
EU/1/16/1140/040
EU/1/16/1140/041
EU/1/16/1140/042
EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. januar 2017
Dato for seneste fornyelse: 16. september 2021.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.

BILAG II

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Ungarn

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene om fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er anført i kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD-listen) i henhold til artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle andre efterfølgende opdateringer, som er offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (BLISTER OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 75 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Blisteræske
480 filmovertrukne tabletter
480 x 1 filmovertrukne tabletter

Æske til flaske
480 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
<Kun beholder> Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

Kun på æske:
Dato for åbning

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSE

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Darunavir Viatris 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 75 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

480 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 75 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 75 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (BLISTER OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 150 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Blisteræske
240 filmovertrukne tabletter
240 x 1 filmovertrukne tabletter

Æske til beholder
60 filmovertrukne tabletter
240 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
<Kun beholder> Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

[Kun på æske:]
Dato for åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Darunavir Viatris 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 150 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

60 filmovertrukne tabletter
240 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 150 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 150 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ YDEREMBALLAGEN

ÆSKE (BLISTER OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 300 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Blisteræske
30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter
120 x 1 filmovertrukne tabletter

Æske til beholder
30 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
<Kun beholder> Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

[Kun på æske:]
Dato for åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 300 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læsindlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT (kun på den ydre pakke)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 300 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 300 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ YDEREMBALLAGEN

ÆSKE (BLISTER OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Blisteræske
30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
60 x 1 filmovertrukne tabletter

Æske til beholder
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
<Kun beholder> Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

[Kun på æske:]
Dato for åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/022
EU/1/16/1140/023
EU/1/16/1140/024
EU/1/16/1140/025
EU/1/16/1140/026
EU/1/16/1140/027
EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Danunavir Viatris 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ YDEREMBALLAGEN

ÆSKE (BLISTER OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 600 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Blisteræske
30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
60 x 1 filmovertrukne tabletter

Æske til beholder
30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
<Kun beholder> Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

[Kun på æske:]
Dato for åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Darunavir Viatris 600 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 600 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
<Kun beholder> Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 600 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 600 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ YDEREMBALLAGEN

ÆSKE (BLISTER OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 800 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 800 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Blisteræske
30 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filovertrukken tablet

Æske til beholder
30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
<Kun beholder> Skal anvendes inden for 90 dage efter anbrud.

[Kun på æske:]
Dato for åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

<kun PVC/PE/PVDC-Al-blisterpakke>
Undgå opbevaring i temperaturer over 25 °C. Skal opbevares i original emballage

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/039
EU/1/16/1140/040
EU/1/16/1140/041
EU/1/16/1140/042
EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Darunavir Viatris 800 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING PÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 800 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver filmovertrukken tablet indeholder 800 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 90 dage efter anbrud

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Darunavir Viatris 800 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 800 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 800 mg tabletter, filmovertrukne
darunavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatris Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Darunavir Viatris 75 mg filmovertrukne tabletter

darunavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris
3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris indeholder det aktive stof darunavir. Darunavir er et lægemiddel, som forhindrer virus af typen retrovirus i at formere sig (antiretroviralt lægemiddel). Det tilhører den lægemiddelgruppe, der kaldes proteasehæmmere. Darunavir virker ved at reducere mængden af hiv i kroppen. Dette forbedrer immunforsvaret og nedsætter risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Hvad anvendes det til?
Darunavir anvendes til at behandle voksne og børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, der er inficeret med hiv, og som allerede har været behandlet med anden medicin til behandling af hiv.

Darunavir skal tages i kombination med en lav dosis ritonavir og anden hiv-medicin. Din læge vil fortælle dig, hvilken medicinkombination, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris

Tag ikke Darunavir Viatris
- hvis du er **allergisk** over for darunavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Darunavir Viatris (angivet i afsnit 6) eller over for ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Du skal spørge din læge, hvis du ikke er sikker på, hvor alvorlig din leversygdom er. Det kan være nødvendigt at foretage yderligere test.

Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin
Hvis du tager et af disse lægemidler, skal du tale med din læge om at skifte til en anden medicin.

Medicin	Formålet med medicinen
Avanafil	til behandling af impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling af symptomer på allergi
Triazolam eller *midazolam* (indtaget gennem munden)	som sovemiddel og/eller til at afhjælpe angst
Cisaprid	til behandling af visse mavelidelser
Colchicin (hvis du har problemer med nyrerne og/eller leveren)	til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, quetiapin eller *sertindol*	til behandling af psykiske lidelser
Sekalealkaloider (f.eks. *ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin* og *methylergometrin*)	til behandling af migrænehovedpine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	til behandling af visse hjertelidelser som f.eks. unormal hjerterytme
Lovastatin, *simvastatin og lomitapid*	til nedsættelse af kolesterol i blodet
Rifampicin	til behandling af visse infektioner såsom tuberkulose
Kombinationsproduktet *lopinavir/ritonavir*	denne medicin mod hiv tilhører samme gruppe som darunavir
Elbasvir/grazoprevir	til behandling af en hepatitis C-infektion
Alfuzosin	til behandling af forstørret blærehalskirtel (prostata)
Sildenafil	til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet
Ticagrelor	som hjælp til at hindre sammenklumpning af blodplader hos patienter, der tidligere har haft et hjerteanfald
Naloxegol	til behandling af forstoppelse forårsaget af opioidbehandling
Dapoxetin	til behandling af for tidlig sædafgang
Domperidon	til behandling af kvalme og opkastning

Darunavir må ikke kombineres med naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hyperricum perforatum*).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Darunavir Viatris.

Darunavir kan ikke helbrede hiv-infektion.

Personer, der tager darunavir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion. Du skal være i løbende kontakt med din læge.

Personer, der tager darunavir, kan udvikle hududslæt. I sjældne tilfælde kan hududslættet blive alvorligt eller måske livstruende. Kontakt din læge, hvis du får hududslæt.

Patienter, der får darunavir sammen med raltegravir (mod hiv-infektion), kan hyppigere få udslæt end patienter, der kun får det ene af disse lægemidler. Udslættet vil generelt være mildt eller moderat.

Fortæl din læge om dit helbred, FØR og UNDER din behandling
Sørg for at tjekke følgende punkter og fortæl din læge, hvis nogen af dem gælder for dig.
- Fortæl din læge, hvis du tidligere har haft **problemer med leveren**, herunder hepatitis B- eller C-infektion. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage darunavir.
- Fortæl din læge, hvis du har **sukkersyge (diabetes)**. Darunavir kan forhøje blodsukkerniveauet.
- Fortæl straks din læge, hvis du bemærker nogen **symptomer på infektion** (f.eks. forstørrede lymfeknuder og feber). Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion som tidligere har haft infektioner på grund af svækket immunforsvar (opportunistisk infektion) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelsestilstand fra tidligere infektion kort tid efter påbegyndelse af hiv-behandling. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der gør det muligt for kroppen at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, at du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Fortæl din læge, hvis du har **en bløder sygdom (hæmofili)**. Darunavir kan øge risikoen for blødning.
- Fortæl din læge, hvis du er **allergisk over for sulfonamider** (anvendes f.eks. til behandling af visse infektioner).
- Fortæl din læge, hvis du har **problemer med muskler eller knogler**. Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, kan udvikle en knoglesygdom, hvor knoglevævet dør på grund af manglende blodforsyning til knoglen (osteonekrose). Varigheden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, alvorlig svækkelse af immunforsvaret og højt Body Mass Index (BMI) kan være nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom. Tegnene på osteonekrose omfatter: Stivhed, ømhed og smerter i led (især hofter, knæ og skuldre) samt problemer med at bevæge sig. Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, bedes du kontakte din læge.

Ældre
Darunavir har kun været anvendt til et begrænset antal patienter over 65 år. Hvis du tilhører denne aldersgruppe, skal du spørge din læge, om du kan anvende Darunavir Viatris.

Børn
Darunavir er ikke beregnet til brug til børn under 3 år eller med en legemsvægt under 15 kg.

Brug af anden medicin sammen med Darunavir Viatris
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Nogle typer medicin **må du ikke tage sammen med** darunavir. Disse er nævnt ovenfor under overskriften '**Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin**:'

I de fleste tilfælde kan darunavir tages sammen med hiv-medicin, der tilhører en anden gruppe f.eks. NRTI (nukleosid revers-transkriptase-hæmmere), NNRTI (non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere), CCR5-antagonister og FI (fusionshæmmere). Darunavir med ritonavir er ikke blevet testet med alle proteasehæmmere og må ikke bruges med andre hiv-proteasehæmmere. I nogle tilfælde kan der være behov for at ændre doseringen af andre lægemidler. Du skal derfor altid fortælle din læge, hvis du tager anden hiv-medicin og følge din læges anvisninger nøje med hensyn til hvilken medicin, der kan tages sammen.

Virkningen af darunavir kan blive nedsat, hvis du tager et eller flere af følgende produkter. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *phenobarbital, phenytoin* (til forebyggelse af krampeanfald)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (til hiv-infektion)
- *rifapentin, rifabutin* (medicin til behandling af visse infektioner som f.eks. tuberkulose)
- *saquinavir* (til hiv-infektion).

Virkningen af anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager darunavir, og din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (til hjertesygdom), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *apixaban, dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til at hindre blodpropper), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive ændret.
- østrogenholdig prævention og hormonerstatningsbehandling. Darunavir kan nedsætte virkningen af disse. I forbindelse med svangerskabsforebyggelse anbefales det, at du i stedet anvender prævention, der ikke indeholder hormoner.
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir kan muligvis øge risikoen for forhøjet kaliumindhold i blodet pga. drospirenon.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til nedsættelse af kolesterol i blodet). Risikoen for en muskelskade kan være forhøjet. Din læge vil vurdere, hvilken kolesterolsænkende behandling, der egner sig bedst til dig.
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til dæmpning af immunforsvaret), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *kortikosteroider, herunder betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.* Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i hud, øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. Disse lægemidler tages generelt gennem munden, inhaleres, injiceres eller smøres på huden. Du må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.
- *buprenorphin/naloxon* (til behandling af afhængighed af morfin og lignende)
- *salmeterol* (medicin til behandling af astma)
- *artemether/lumefantrin* (et kombinationspræparat til behandling af malaria).
- *dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til behandling af kræft)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (til behandling af impotens eller til behandling af en hjerte/lungesygdom kaldet pulmonal arteriel hypertension)
- *glecaprevir/pibrentasvir* (til behandling af hepatitis C-infektion)
- *fentanyl, oxycodon, tramadol* (til behandling af smerter)
- *fesoterodin, solifenacin* (til behandling af sygdomme i urinvejene).

Din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver, og doseringen af anden medicin skal muligvis ændres, da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af enten denne eller darunavir kan blive påvirket, når de kombineres.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tager:
- *dabigatranetexilat, edoxaban, warfarin* (blodfortyndende medicin)
- *alfentanil* (stærkt smertestillende middel til injektion med kort virkningstid, der anvendes ved operationer)
- *digoxin* (til behandling af visse hjertelidelser)
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (til behandling af svampeinfektioner). Voriconazol må kun tages efter en medicinsk udredning
- *rifabutin* (mod bakterieinfektioner)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mod impotens eller for højt blodtryk i lungekredsløbet)

- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (til behandling af depression og angst)
- *maraviroc* (til hiv-infektion)
- *metadon* (til behandling af opioidafhængighed)
- *carbamazepin, clonazepam* (til forebyggelse af krampeanfald eller til behandling af visse typer nervesmerter)
- *colchicin* (til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber)
- *bosentan* (til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet)
- *buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, når det tages som injektion, zolpidem* (beroligende midler)
- *perphenazin, risperidon, thioridazin* (til behandling af psykiske lidelser).

Dette er **ikke** en komplet liste over lægemidler. Fortæl din læge om **alle** lægemidler, du tager.

Brug af Darunavir Viatris sammen med mad og drikke
Se afsnit 3 'Sådan skal du tage Darunavir Viatris'.

Graviditet og amning
Fortæl straks din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med ritonavir, medmindre lægen specifikt har foreskrevet det. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med cobicistat.

På grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede barn må kvinder ikke amme, hvis de får Darunavir Viatris.

Amning frarådes hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du må ikke betjene maskiner eller køre bil, hvis du føler dig svimmel efter indtagelse af darunavir.

Darunavir Viatris indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Selvom du får det bedre, må du ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris og ritonavir uden først at tale med din læge.

Efter behandlingen er påbegyndt, må du ikke ændre dosis eller lægemiddelform eller afbryde behandlingen uden først at tale med lægen.

Dosis til børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som ikke tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Lægen vil beregne den korrekte daglige dosis på grundlag af barnets vægt (se tabellen nedenfor). Dosis må ikke overstige den anbefalede dosis til voksne, som er 800 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt.
Lægen vil fortælle dig, hvor mange Darunavir Viatris-tabletter og hvor meget ritonavir (kapsler, tabletter eller opløsning), barnet skal tage.

Legemsvægt	En dosis Darunavir er	En dosis ritonavir[a] er
mellem 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellem 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mere end 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Dosis til børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Lægen vil beregne den korrekte dosis på grundlag af barnets vægt (se tabellen nedenfor). Lægen vil afgøre, om en dosis en gang dagligt eller to gange dagligt er passende for barnet.
Dosis må ikke overstige den anbefalede dosis til voksne, der er 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir to gange om dagen eller 800 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt.
Lægen vil fortælle dig, hvor mange Darunavir Viatris-tabletter og hvor meget ritonavir (kapsler, tabletter eller opløsning) barnet skal have. Der er forskellige tabletstyrker tilgængelige, din læge kan derfor have ordineret en bestemt kombination af tabletter for at opnå den korrekte dosis.
Andre formuleringer af dette lægemiddel kan være mere velegnede til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering to gange dagligt

Legemsvægt	En dosis er
mellem 15 og 30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir to gange dagligt
mellem 30 og 40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir to gange dagligt
mere end 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir to gange dagligt

* Til børn fra 12 år og opefter med en legemsvægt på mindst 40 kg vil dit barns læge afgøre, om en dosering af Darunavir Viatris 800 mg en gang dagligt kan anvendes. Denne dosis kan ikke administreres med disse 75 mg tabletter. Darunavir Viatris findes i andre styrker.

Dosering en gang dagligt

Legemsvægt	En dosis darunavir er	En dosis ritonavir[a] er
mellem 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellem 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mere end 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Anvisninger for børn
- Barnet skal altid tage darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke korrekt uden ritonavir.
- Barnet skal tage den beregnede dosis af darunavir og ritonavir to gange dagligt eller en gang dagligt. Hvis darunavir er ordineret to gange dagligt, skal barnet tage en dosis om morgenen og en dosis om aftenen. Barnets læge fastsætter den korrekte dosis til dit barn.
- Barnet skal tage darunavir sammen med mad. Darunavir virker ikke korrekt uden mad. Typen af mad er ikke vigtig.
- Barnet skal synke tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.

Dosis til voksne, som ikke tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Du har brug for en anden dosis af darunavir, som ikke kan sammensættes med 75 mg tabletterne. Darunavir Viatris findes i andre styrker.

Dosis til voksne, som tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Dosis er enten:
- 600 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 300 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to gange dagligt.
  ELLER
- 800 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 400 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt. Darunavir Viatris-tabletter på 400 mg og 800 mg anvendes kun til at sammensætte en dosis på 800 mg en gang dagligt.

Tal med din læge om, hvilken dosis der er den rette til dig.

Anvisninger for voksne
- Tag altid darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke korrekt uden ritonavir.
- Om morgenen skal du tage 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir.
- Om aftenen skal du tage 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir.
- Tag darunavir sammen med mad. Darunavir virker ikke korrekt uden mad. Typen af mad er ikke vigtig.
- Synk tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.
- Darunavir Viatris-tabletter på 75 mg og 150 mg er udviklet til brug til børn, men kan også bruges af voksne i nogle tilfælde.

Hvis du har taget for meget Darunavir Viatris
Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Darunavir Viatris
Hvis du kommer i tanke om den glemte dosis **inden for 6 timer**, skal du straks tage en dosis. Du skal altid tage darunavir med ritonavir og mad. Hvis du kommer i tanke om det **efter mere end 6 timer**, skal du springe den pågældende dosis over og tage de næste doser som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget Darunavir Viatris og ritonavir
Hvis du kaster op **inden for 4 timer** efter at have taget medicinen, skal du tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir sammen med mad snarest muligt. Hvis du kaster op **mere end 4 timer** efter at have taget medicinen, behøver du ikke at tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Kontakt din læge, **hvis du er i tvivl** om, hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis eller har kastet op.

Du må ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris uden først at tale med din læge
Lægemidler til behandling af hiv kan få dig til at føle dig bedre. Selvom du har det bedre, må du ikke stoppe med at tage darunavir. Tal med din læge først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl din læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger.
Der er rapporteret om leverproblemer, der somme tider kan være alvorlige. Din læge bør udføre nogle blodprøver, før du starter på darunavir. Hvis du har kronisk hepatitis B eller C, skal du oftere til blodprøvekontrol hos lægen, fordi du så har en øget risiko for at få leverproblemer. Tal med din læge om symptomerne på leverproblemer. De kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, mørk (tefarvet) urin, bleg afføring, kvalme, opkastning, appetittab eller smerter, jag eller smerter og ubehag i højre side under ribbenene.

Hududslæt (ses oftere ved kombination af darunavir med raltegravir), kløe. Udslættet er sædvanligvis mildt til moderat. Et hududslæt kan også være et symptom på en sjælden, men alvorlig situation.

Derfor er det vigtigt at tale med lægen, hvis du får udslæt. Din læge vil rådgive dig om, hvad du skal gøre ved symptomerne, eller om du skal holde op med at tage darunavir.
Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (almindelig) og betændelse i bugspytkirtlen (ikke almindelig).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- diarré.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- opkastning, kvalme, mavesmerter eller -udspiling, fordøjelsesbesvær, luft i tarmene
- hovedpine, træthed, svimmelhed, døsighed, følelsesløshed, prikken eller smerter i hænder eller fødder, svækkelse af styrke, besvær ved at falde i søvn.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- brystsmerter, ændringer i elektrokardiogram, hurtig puls
- nedsat eller unormal hudfølsomhed, prikkende fornemmelse, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, balanceproblemer
- åndedrætsbesvær, hoste, næseblod, halsirritation
- betændelse i mave eller mund, halsbrand, opkastningsfornemmelser, tør mund, ubehag i maven, forstoppelse, ræben
- nyresvigt, nyresten, besvær med vandladning, hyppig eller overdreven vandladning til tider om natten
- nældefeber, alvorlige hævelser i huden eller andre væv (hyppigst læber eller øjne), eksem, meget kraftig svedafsondring, nattesved, hårtab, akne, skællet hud, misfarvning af negle
- muskelsmerter, muskelkramper eller -svaghed, smerter i lemmerne, knogleskørhed
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion. Dette kan ses ved en blodprøve.
- forhøjet blodtryk, rødme
- røde eller tørre øjne
- feber, hævede ben på grund af væske, utilpashed, irritabilitet, smerte
- symptomer på infektion, herpes simplex
- impotens, større bryster
- søvnproblemer, søvnighed, depression, angst, unormale drømme, nedgang i seksuallyst

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- en reaktion kaldet DRESS [et alvorligt udslæt, der kan være ledsaget af feber, træthed, hævelser i ansigt eller lymfekirtler, øgning i antallet af eosinofile celler (en type hvide blodlegemer), påvirkning af lever, nyrer eller lunger]
- hjerteanfald, langsom puls, hjertebanken
- synsforstyrrelser
- kulderystelser, unormal følelse
- følelse af forvirring eller desorientering, humørændring, rastløshed
- besvimelse, epileptiske anfald, ændring i eller tab af smagsoplevelse
- mundsår, opkastning af blod, betændelse i læberne, tørre læber, belagt tunge
- snue
- beskadigelse af huden, tør hud
- stive muskler eller led, ledsmerter med eller uden betændelse
- ændringer i visse blodlegemer eller i blodets kemiske sammensætning. De fremgår af blod- eller urinprøver. Lægen vil forklare dette for dig. Eksempel: stigning i antallet af visse hvide blodlegemer
  darunavir-krystaller i nyrerne, som forårsager nyresygdom.

Nogle bivirkninger er typiske for hiv-medicin i samme gruppe som darunavir. Disse omfatter:
- muskelsmerter, -ømhed eller svaghed. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Flasker: Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Darunavir Viatris indeholder
- Aktivt stof: darunavir. Hver tablet indeholder 75 mg darunavir.
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, natriumstivelsesglycolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmovertrækket indeholder indeholder polyvinylalkohol - delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol og talkum.

Udseende og pakningsstørrelser

Darunavir Viatris 75 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide/offwhite, ovale med to kurvede sider, mærket med M på den ene side og DV1 på den anden side.

Darunavir Viatris 75 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) fås i blisterkort med 480 tabletter og i plastikflasker med 480 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstillere
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungarn

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 2286100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Darunavir Viatris 150 mg filmovertrukne tabletter

darunavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris
3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris indeholder det aktive stof darunavir. Darunavir er et lægemiddel, som forhindrer virus af typen retrovirus i at formere sig (antiretroviralt lægemiddel). Det tilhører den lægemiddelgruppe, der kaldes proteasehæmmere. Darunavir virker ved at reducere mængden af hiv i kroppen. Dette forbedrer immunforsvaret og nedsætter risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Hvad anvendes det til?
Darunavir anvendes til at behandle voksne og børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, der er inficeret med hiv, og som allerede har været behandlet med anden medicin til behandling af hiv.

Darunavir skal tages i kombination med en lav dosis ritonavir og anden hiv-medicin. Din læge vil fortælle dig, hvilken medicinkombinationer, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris

Tag ikke Darunavir Viatris:

- hvis du er **allergisk** over for darunavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Darunavir Viatris (angivet i afsnit 6) eller over for ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Du skal spørge din læge, hvis du ikke er sikker på, hvor alvorlig din leversygdom er. Det kan være nødvendigt at foretage yderligere test.

Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin
Hvis du tager et af disse lægemidler, skal du tale med din læge om at skifte til en anden medicin.

Medicin	Formålet med medicinen
Avanafil	til behandling af impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling af symptomer på allergi
Triazolam eller *midazolam* (indtaget gennem munden)	som sovemiddel og/eller til at afhjælpe angst
Cisaprid	til behandling af visse mavelidelser
Colchicin (hvis du har problemer med nyrerne og/eller leveren)	til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, quetiapin eller *sertindol*	til behandling af psykiske lidelser
Sekalealkaloider (f.eks. *ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin* og *methylergometrin*)	til behandling af migræne hovedpine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	til behandling af visse hjertelidelser som f.eks. unormal hjerterytme
Lovastatin, *simvastatin og lomitapid*	til nedsættelse af kolesterol i blodet
Rifampicin	til behandling af visse infektioner såsom tuberkulose
Kombinationsproduktet *lopinavir/ritonavir*	denne medicin mod hiv tilhører samme gruppe som darunavir
Elbasvir/grazoprevir	til behandling af hepatitis C-infektion
Alfuzosin	til behandling af forstørret blærehalskirtel (prostata)
Sildenafil	til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet
Ticagrelor	som hjælp til at hindre sammenklumpning af blodplader hos patienter, der tidligere har haft et hjerteanfald
Naloxegol	til behandling af forstoppelse forårsaget af opioidbehandling
Dapoxetin	til behandling af for tidlig sædafgang
Domperidon	til behandling af kvalme og opkastning

Darunavir må ikke kombineres med naturlægemidler, der indeholder perikon (Hyperricum perforatum).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Darunavir Viatris.

Darunavir kan ikke helbrede hiv-infektion.

Personer, der tager darunavir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme, forbundet med hiv-infektion. Du skal være i løbende kontakt med din læge.

Personer, der tager darunavir, kan udvikle hududslæt. I sjældne tilfælde kan hududslættet blive alvorligt eller måske livstruende. Kontakt din læge, hvis du får hududslæt.

Patienter, der får darunavir sammen med raltegravir (mod hiv-infektion), kan hyppigere få udslæt end patienter, der kun får det ene af disse lægemidler. Udslættet vil generelt være mildt eller moderat.

Fortæl din læge om dit helbred, FØR og UNDER din behandling.
Sørg for at tjekke følgende punkter og fortæl din læge, hvis nogen af dem gælder for dig.
- Fortæl din læge, hvis du tidligere har haft problemer med leveren, herunder hepatitis B- eller C-infektion. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter om, du kan tage darunavir.
- Fortæl din læge, hvis du har **sukkersyge (diabetes)**. Darunavir kan forhøje blodsukkerniveauet.
- Fortæl straks din læge, hvis du bemærker nogen **symptomer på infektion** (f.eks. forstørrede lymfeknuder og feber). Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion som tidligere har haft infektioner på grund af svækket immunforsvar (opportunistisk infektion) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelsestilstand fra tidligere infektion kort tid efter påbegyndelse af hiv-behandling. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der gør det muligt for kroppen at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, at du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Fortæl din læge, hvis du har en **bløder sygdom (hæmofili)**. Darunavir kan øge risikoen for blødninge.
- Fortæl din læge, hvis du er **allergisk over for sulfonamider** (anvendes f.eks. til behandling af visse infektioner).
- Fortæl din læge, hvis du har **problemer med muskler eller knogler**. Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, kan udvikle en knoglesygdom, hvor knoglevævet dør på grund af manglende blodforsyning til knoglen (osteonekrose). Varigheden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, alvorlig svækkelse af immunforsvaret og højt Body Mass Index (BMI) kan være nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom. Tegnene på osteonekrose omfatter: Stivhed, ømhed og smerter i led (især hofter, knæ og skuldre) samt problemer med at bevæge sig. Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, bedes du kontakte din læge.

Ældre
Darunavir har kun været anvendt til et begrænset antal patienter over 65 år. Hvis du tilhører denne aldersgruppe, skal du spørge din læge, om du kan anvende Darunavir Viatris.

Børn
Darunavir er ikke beregnet til brug til børn under 3 år eller med en legemsvægt under 15 kg.

Brug af anden medicin sammen med Darunavir Viatris
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Nogle typer medicin **må du ikke tage sammen med** Darunavir. Disse er nævnt ovenfor under overskriften '**Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin:**'

I de fleste tilfælde kan darunavir tages sammen med hiv-medicin, der tilhører en anden gruppe f.eks. NRTI (nukleosid revers transkriptase-hæmmere), NNRTI (non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere), CCR5-antagonister og FI (fusionshæmmere). Darunavir med ritonavir er ikke blevet testet med alle proteasehæmmere og må ikke bruges med andre hiv-proteasehæmmere. I nogle tilfælde kan der være behov for at ændre dosering af andre lægemidler. Du skal derfor altid fortælle din læge, hvis du tager anden hiv-medicin, og følge din læges anvisninger nøje med hensyn til hvilken medicin, der kan tages sammen.

Virkningen af darunavir kan blive nedsat, hvis du tager et eller flere af følgende produkter. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *phenobarbital, phenytoin* (til forebyggelse af krampeanfald)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (til hiv-infektion)
- *rifapentin, rifabutin* (medicin til behandling af visse infektioner som f.eks. tuberkulose)
- *saquinavir* (til hiv-infektion).

Virkningen af anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager darunavir, og din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (til hjertesygdom), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *apixaban, dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til at hindre blodpropper), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive ændret.
- østrogenholdig prævention og hormonerstatningsbehandling. Darunavir kan nedsætte virkningen af disse. I forbindelse med svangerskabsforebyggelse anbefales det, at du i stedet anvender prævention, der ikke indeholder hormoner.
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir kan muligvis øge risikoen for forhøjet kaliumindhold i blodet pga. drospirenon.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til nedsættelse af kolesterol i blodet). Risikoen for en muskelskade kan være forhøjet. Din læge vil vurdere, hvilken kolesterolsænkende behanling, der egner sig bedst til dig.
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til dæmpning af immunforsvaret), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *kortikosteroider, herunder betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.* Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i hud, øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. Disse lægemidler tages generelt gennem munden, inhaleres, injiceres eller smøres på huden. Du må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.
- *buprenorphin/naloxon* (til behandling af afhængighed af morfin og lignende)
- *salmeterol* (medicin til behandling af astma)
- *artemether/lumefantrin* (et kombinationspræparat til behandling af malaria).
- *dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til behandling af kræft)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (til behandling af impotens eller til behandling af en hjerte/lungesygdom kaldet pulmonal arteriel hypertension)
- *glecaprevir/pibrentasvir* (til behandling af hepatitis C-infektion)
- *fentanyl, oxycodon, tramadol* (til behandling af smerter).
- *fesoterodin, solifenacin* (til behandling af sygdomme i urinvejene).

Din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver, og dosering af anden medicin skal muligvis ændres, da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af enten denne eller darunavir kan blive påvirket, når de kombineres.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tager:
- *dabigatranetexilat, edoxaban, warfarin* (blodfortyndende medicin)
- *alfentanil* (stærkt smertestillende middel til injektion med kort virkningstid, der anvendes ved operationer)
- *digoxin* (til behandling af visse hjertelidelser)
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazole* (til behandling af svampeinfektioner). Voriconazol må kun tages efter en medicinsk udredning.
- *rifabutin* (mod bakterie infektioner)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mod impotens eller for højt blodtryk i det lungekredsløbet)

- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (til behandling af depression og angst)
- *maraviroc* (til hiv-infektion)
- *metadon* (til behandling af opioidafhængighed)
- *carbamazepin, clonazepam* (til forebyggelse af krampeanfald eller til behandling af visse typer nervesmerter)
- *colchicin* (til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsgigt)
- *bosentan* (til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet)
- *buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, når det tages som injektion, zolpidem* (beroligende midler)
- *perphenazin, risperidon, thioridazin* (til behandling af psykiske lidelser).

Dette er **ikke** en komplet liste over lægemidler. Fortæl din læge om **alle** lægemidler, du tager.

Brug af Darunavir Viatris sammen med mad og drikke
Se afsnit 3 'Sådan skal du tage Darunavir Viatris'.

Graviditet og amning
Fortæl straks din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med ritonavir, medmindre lægen specifikt har foreskrevet det. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med cobicistat.

På grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede barn må kvinder ikke amme, hvis de får Darunavir Viatris.

Amning frarådes hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du må ikke betjene maskiner eller køre bil, hvis du føler dig svimmel efter indtagelse af darunavir.

Darunavir Viatris inderholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris

Tag altid dette lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvilv, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.
Selvom du får det bedre, må du ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris og ritonavir uden først at tale med din læge.

Efter behandlingen er påbegyndt, må du ikke ændre dosis eller lægemiddelform eller afbryde behandlingen uden først at tale med lægen.

Dosis til børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg som ikke tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Lægen vil beregne den korrekte daglige dosis på grundlag af barnets vægt (se tabellen nedenfor). Dosis må ikke overstige den anbefalede dosis til voksne, som er 800 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt.
Lægen vil fortælle dig, hvor mange Darunavir Viatris-tabletter og hvor meget ritonavir (kapsler, tabletter eller opløsning), barnet skal tage.

Legemsvægt	En dosis darunavir er	En dosis ritonavir[a] er
mellem 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellem 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mere end 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Dosis til børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg som tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Lægen vil beregne den korrekte dosis på grundlag af barnets vægt (se tabellen nedenfor). Lægen vil afgøre, om en dosis en gang dagligt eller to gange dagligt er passende for barnet. Dosis må ikke overstige den anbefalede dosis til voksne, der er 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir to gange om dagen eller 800 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt.
Lægen vil fortælle dig, hvor mange Darunavir Viatris-tabletter og hvor meget ritonavir (kapsler, tabletter eller opløsning) barnet skal have. Der er forskellige tabletstyrker tilgængelige, din læge kan derfor have ordineret en bestemt kombination af tabletter for at opnå den korrekte dosis.
Andre formuleringer af dette lægemiddel kan være mere velegnede til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering to gange dagligt

Legemsvægt	En dosis er
mellem 15 og 30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir to gange dagligt
mellem 30 og 40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir to gange dagligt
mere end 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir to gange dagligt

* Til børn fra 12 år og opefter med en legemsvægt på mindst 40 kg vil dit barns læge afgøre, om en dosering af Darunavir Viatris 800 mg en gang dagligt kan anvendes. Denne dosis kan ikke administreres med disse 150 mg tabletter. Darunavir Viatris findes i andre styrker.

Dosering en gang dagligt

Legemsvægt	En dosis darunavir er	En dosis ritonavir[a] er
mellem 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellem 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mere end 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Anvisninger for børn
- Barnet skal altid tage darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke korrekt uden ritonavir.
- Barnet skal tage den beregnede dosis af darunavir og ritonavir to gange dagligt eller en gang dagligt. Hvis darunavir er ordineret to gange dagligt, skal barnet tage en dosis om morgenen og en dosis om aftenen. Barnets læge fastsætter den korrekte dosis til dit barn.
- Barnet skal tage darunavir sammen med mad. Darunavir virker ikke korrekt uden mad. Typen af mad er ikke vigtig.
- Barnet skal synke tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.

Dosis til voksne, som ikke tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Du har brug for en anden dosis af darunavir, som ikke kan sammensættes med 150 mg tabletterne. Darunavir Viatris findes i andre styrker.

Dosis til voksne, som tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Dosis er enten:
- 600 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 300 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to gange dagligt.
  ELLER
- 800 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 400 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt. Darunavir Viatris-tabletter på 400 mg og 800 mg anvendes kun til at sammensætte en dosis på 800 mg en gang dagligt.

Tal med din læge om, hvilken dosis der er den rette til dig.

Anvisninger til voksne
- Tag altid darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke korrekt uden ritonavir.
- Om morgenen skal du tage 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir.
- Om aftenen skal du tage 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir.
- Tag darunavir sammen med mad. Darunavir virker ikke korrekt uden mad. Typen af mad er ikke vigtig.
- Synk tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.
- Darunavir Viatris-tabletter på 75 mg og 150 mg er udviklet til brug til børn, men kan også bruges af voksne i nogle tilfælde.

Hvis du har taget for meget Darunavir Viatris
Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Darunavir Viatris
Hvis du kommer i tanke om den glemte dosis **inden for 6 timer**, skal du straks tage en dosis. Du skal altid tage darunavir med ritonavir og mad. Hvis du kommer i tanke om det **efter mere end 6 timer**, skal du springe den pågældende dosis over og tage de næste doser, som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget Darunavir Viatris og ritonavir
Hvis du kaster op **inden for 4 timer** efter at have taget medicinen, skal du tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir sammen med mad snarest muligt. Hvis du kaster op **mere end 4 timer** efter at have taget medicinen, behøver du ikke at tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Kontakt din læge, **hvis du er i tvivl** om, hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis eller har kastet op.

Du må ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris uden først at tale med din læge
Lægemidler til behandling af hiv kan få dig til at føle dig bedre. Selvom du har det bedre, må du ikke stoppe med at tage darunavir. Tal med din læge først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Læge vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl din læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger

Der er rapporteret om leverproblemer, der somme tider kan være alvorlige. Din læge bør udføre nogle blodprøver, før du starter på darunavir. Hvis du har kronisk hepatitis B eller C, skal du oftere til blodprøvekontrol hos lægen, fordi du så har en øget risiko for at få leverproblemer. Tal med din læge om symptomerne på leverproblemer. De kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjene, mørk (tefarvet) urin, bleg afføring, kvalme, opkastning, appetittab eller smerter, jag eller smerter og ubehag i højre side under ribbenene.

Hududslæt (ses oftere ved kombination af darunavir med raltegravir), kløe. Udslættet er sændvanligvis mildt til moderat. Et hududslæt kan også være et symptom på en sjælden, men alvorlig situation.

Derfor er det vigtigt at tale med lægen, hvis du får udslæt. Din læge vil rådgive dig om, hvad du skal gøre ved symptomerne, eller om du skal holde op med at tage darunavir.
Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (almindelig) og betændelse i bugspytkirtlen (ikke almindelig).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- diarré

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- opkastning, kvalme, mavesmerter eller -udspiling, fordøjelsesbesvær, luft i tarmene
- hovedpine, træthed, svimmelhed, døsighed, følelsesløshed, prikken eller smerter i hænder eller fødder, svækkelse af styrke, besvær med at falde i søvn

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- brystsmerter, ændringer i elektrokardiogram, hurtig puls
- nedsat eller unormal hudfølsomhed, prikkende fornemmelse, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, balanceproblemer
- åndedrætsbesvær, hoste, næseblod, halsirritation
- betændelse i mave eller mund, halsbrand, opkastningsfornemmelser, tør mund, ubehag i maven, forstoppelse, ræben
- nyresvigt, nyresten, besvær med vandladning, hyppig eller overdreven vandladning til tider om natten
- nældefeber, alvorlige hævelser i huden eller andre væv (hyppigst læber eller øjne), eksem, meget kraftig svedafsondring, nattesved, hårtab, akne, skællet hud, misfarvning af negle
- muskelsmerter, muskelkramper eller –svaghed, smerter i lemmerne, knogleskørhed
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion. Dette kan ses ved en blodprøve.
- forhøjet blodtryk, rødme
- røde eller tørre øjne
- feber, hævede ben på grund af væske, utilpashed, irritabilitet, smerte
- symptomer på infektion, herpes simplex
- impotens, større bryster
- søvnproblemer, søvnighed, depression, angst, unormale drømme, nedgang i seksuallyst.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- en reaktion kaldet DRESS [et alvorligt udslæt, der kan være ledsaget af feber, træthed, hævelser i ansigt eller lymfekirtler, øgning i antallet af eosinofile celler (en type hvide blodlegemer), påvirkning af lever, nyrer eller lunger]
- hjerteanfald, langsom puls, hjertebanken
- synsforstyrrelser
- kulderystelser, unormal følelse
- følelse af forvirring eller desorientering, humørændring, rastløshed
- besvimelse, epileptiske anfald, ændring i eller tab af smagsoplevelse
- mundsår, opkastning af blod, betændelse i læberne, tørre læber, belagt tunge
- snue
- beskadigelse af huden, tør hud
- stive muskler eller led, ledsmerter med eller uden betændelse
- ændringer i visse blodlegemer eller i blodets kemiske sammensætning. De fremgår af blod- eller urinprøver. Lægen vil forklare dette for dig. Eksempel: stigning i antallet af visse hvide blodlegemer
  darunavir-krystaller i nyrerne, som forårsager nyresygdom.

Nogle bivirkninger er typiske for hiv-medicin i samme gruppe som darunavir. Disse omfatter:
- muskelsmerter, -ømhed eller svaghed. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen..

Flasker: Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningens indhold og øvrige oplysninger

Darunavir Viatris indeholder
- Aktivt stof: darunavir. Hver tablet indeholder 150 mg darunavir.
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, natriumstivelsesglycolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmovertrækket indeholder polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol og talkum.

Udseende og pakningsstørrelser

Darunavir Viatris 150 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide/offwhite, ovale med to kurvede sider, mærket med M på den ene side og DV2 på den anden side.

Darunavir Viatris 150 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) fås i blisterkort med 240 tabletter og i plastbeholdere med 60 og 240 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstillere
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungarn

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge*
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Der er detaljerede oplysninger tilgængelige på Det Europæiske Lægemiddelagenturs websted: http://www.ema.europa.eu.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Darunavir Viatris 300 mg filmovertrukne tabletter

darunavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris
3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris indeholder det aktive stof darunavir. Darunavir er et lægemiddel, som forhindrer virus af typen retrovirus i at formere sig (antiretroviralt lægemiddel). Det tilhører den lægemiddelgruppe, der kaldes proteasehæmmere. Darunavir virker ved at reducere mængden af hiv i kroppen. Dette forbedrer immunforsvaret og nedsætter risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Hvad anvendes det til?
Darunavir Viatris anvendes til at behandle voksne og børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, der er inficeret med hiv, og som allerede har været behandlet med anden medicin til behandling af hiv.

Darunavir skal tages i kombination med en lav dosis ritonavir og anden hiv-medicin. Din læge vil fortælle dig, hvilken medicinkombination, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris

Tag ikke Darunavir Viatris

- hvis du er **allergisk** over for darunavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Darunavir Viatris (angivet i afsnit 6) eller over for ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Du skal spørge din læge, hvis du ikke er sikker på, hvor alvorlig din leversygdom er. Det kan være nødvendigt at foretage yderligere test.

Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin
Hvis du tager et af disse lægemidler, skal du tale med din læge, om at skifte til en anden medicin.

Medicin	Formålet med medicinen
Avanafil	til behandling af impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling af symptomer på allergi
Triazolam eller *midazolam* (indtaget gennem munden)	som sovemiddel og/eller til at afhjælpe angst
Cisaprid	til behandling af visse mavelidelser
Colchicin (hvis du har problemer med nyrerne og/eller leveren)	til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, quetiapin eller *sertindol*	til behandling af psykiske lidelser
Sekalealkaloider (f.eks. *ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin* og *methylergometrin*)	til behandling af migrænehovedpine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin kinidin, ranolazin	til behandling af visse hjertelidelser som f.eks. unormal hjerterytme
Lovastatin, *simvastatin og lomitapid*	til nedsættelse af kolesterol i blodet
Rifampicin	til behandling af visse infektioner såsom tuberkulose
Kombinationsproduktet *lopinavir/ritonavir*	denne medicin mod hiv tilhører samme gruppe som darunavir
Elbasvir/grazoprevir	til behandling af hepatitis C-infektion
Alfuzosin	til behandling af forstørret blærehalskirtel (prostata)
Sildenafil	til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet
Ticagrelor	som hjælp til at hindre sammenklumpning af blodplader hos patienter, der tidligere har haft et hjerteanfald
Naloxegol	til behandling af forstoppelse forårsaget af opioidbehandling
Dapoxetin	til behandling af for tidlig sædafgang
Domperidon	til behandling af kvalme og opkastning

Darunavir må ikke kombineres med naturlægemidler, der indeholder perikon (Hyperricum perforatum).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Darunavir Viatris.

Darunavir kan ikke helbrede hiv-infektion.

Personer, der tager darunavir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion. Du skal være i løbende kontakt med din læge.

Personer, der tager darunavir, kan udvikle hududslæt. I sjældne tilfælde kan hududslættet blive alvorligt eller måske livstruende. Kontakt din læge, hvis du får hududslæt.

Patienter, der får darunavir sammen med raltegravir (mod hiv-infektion), kan hyppigere få udslæt end patienter, der kun får det ene af disse lægemidler. Udslættet vil generelt være mildt eller moderat.

Fortæl din læge om dit helbred, FØR og UNDER din behandling
Sørg for at tjekke følgende punkter og fortæl din læge, hvis nogen af dem gælder for dig.
- Fortæl din læge, hvis du tidligere har haft **problemer med leveren**, herunder hepatitis B- eller C-infektion. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage darunavir.

- Fortæl din læge, hvis du har **sukkersyge (diabetes)**. Darunavir kan forhøje blodsukkerniveauet.
- Fortæl straks din læge, hvis du bemærker nogen **symptomer på infektion** (f.eks. forstørrede lymfeknuder og feber). Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion som tidligere har haft infektioner på grund af svækket immunforsvar (opportunistisk infektion) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelsestilstand fra tidligere infektion kort tid efter påbegyndelse af hiv-behandling. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der gør det muligt for kroppen at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, at du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Fortæl din læge, hvis du har **en bløddersygdom (hæmofili)**. Darunavir kan øge risikoen for blødning.
- Fortæl din læge, hvis du er **allergisk over for sulfonamider** (anvendes f.eks. til behandling af visse infektioner).
- Fortæl din læge, hvis du har **problemer med muskler eller knogler**. Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, kan udvikle en knoglesygdom, hvor knoglevævet dør på grund af manglende blodforsyning til knoglen (osteonekrose). Varigheden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, alvorlig svækkelse af immunforsvaret og højt Body Mass Index (BMI) kan være nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom. Tegnene på osteonekrose omfatter: Stivhed, ømhed og smerter i led (især hofter, knæ og skuldre) samt problemer med at bevæge sig. Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, bedes du kontakte din læge.

Ældre
Darunavir har kun været anvendt til et begrænset antal patienter over 65 år. Hvis du tilhører denne aldersgruppe, skal du spørge din læge, om du kan anvende Darunavir Viatris.

Børn
Darunavir er ikke beregnet til brug til børn under 3 år og eller med en legemsvægt under 15 kg.

Brug af anden medicin sammen med Darunavir Viatris
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Nogle typer medicin **må du ikke tage sammen med** darunavir. Disse er nævnt ovenfor under overskriften '**Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin**:'

I de fleste tilfælde kan darunavir tages sammen med hiv-medicin, der tilhører en anden gruppe f.eks. NRTI (nukleosid revers-transkriptase-hæmmere), NNRTI (non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere), CCR5-antagonister og FI (fusionshæmmere). Darunavir med ritonavir er ikke blevet testet med alle proteasehæmmere og må ikke bruges med andre hiv-proteasehæmmere. I nogle tilfælde kan der være behov for at ændre doseringen af andre lægemidler. Du skal derfor altid fortælle din læge, hvis du tager anden hiv-medicin og følge din læges anvisninger nøje med hensyn til hvilken medicin, der kan tages sammen.

Virkningen af darunavir kan blive nedsat, hvis du tager et eller flere af følgende produkter. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *phenobarbital, phenytoin* (til forebyggelse af krampeanfald)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (til hiv-infektion)
- *rifapentin, rifabutin* (medicin til behandling af visse infektioner som f.eks. tuberkulose)
- *saquinavir* (til hiv-infektion).

Virkningen af anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager darunavir, og din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (til hjertesygdom), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *apixaban, dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til at hindre blodpropper), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive ændret.
- østrogenholdig prævention og hormonerstatningsbehandling. Darunavir kan nedsætte virkningen af disse. I forbindelse med svangerskabsforebyggelse anbefales det, at du i stedet anvender prævention, der ikke indeholder hormoner.
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir kan muligvis øge risikoen for forhøjet kaliumindhold i blodet pga. drospirenon.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til nedsættelse af kolesterol i blodet). Risikoen for en muskelskade kan være forhøjet. Din læge vil vurdere, hvilken kolesterolsænkende behandling, der egner sig bedst til dig.
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til dæmpning af immunforsvaret), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *kortikosteroider, herunder betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.* Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i hud, øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. Disse lægemidler tages generelt gennem munden, inhaleres, injiceres eller smøres på huden. Du må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.
- *buprenorphin/naloxon* (til behandling af afhængighed af morfin og lignende)
- *salmeterol* (medicin til behandling af astma)
- *artemether/lumefantrin* (et kombinationspræparat til behandling af malaria).
- *dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til behandling af kræft)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (til behandling af impotens eller til behandling af en hjerte/lungesygdom kaldet pulmonal arteriel hypertension)
- *glecaprevir/pibrentasvir* (til behandling af hepatitis C-infektion)
- *fentanyl, oxycodon, tramadol* (til behandling af smerter)
- *fesoterodin, solifenacin* (til behandling af sygdomme i urinvejene).

Din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver, og doseringen af anden medicin skal muligvis ændres, da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af enten denne eller darunavir kan blive påvirket, når de kombineres.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tager:
- *dabigatranetexilat, edoxaban, warfarin* (blodfortyndende medicin)
- *alfentanil* (stærkt smertestillende middel til injektion med kort virkningstid, der anvendes ved operationer)
- *digoxin* (til behandling af visse hjertelidelser)
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (til behandling af svampeinfektioner). Voriconazol må kun tages efter en medicinsk udredning
- *rifabutin* (mod bakterieinfektioner)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mod impotens eller for højt blodtryk i lungekredsløbet)
- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (til behandling af depression og angst)
- *maraviroc* (til hiv-infektion)
- *metadon* (til behandling af opioidafhængighed)
- *carbamazepin, clonazepam* (til forebyggelse af krampeanfald eller til behandling af visse typer nervesmerter)
- *colchicin* (til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber)

- *bosentan* (til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet)
- *buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, når det tages som injektion, zolpidem* (beroligende midler)
- *perphenazin, risperidon, thioridazin* (til behandling af psykiske lidelser).

Dette er **ikke** en komplet liste over lægemidler. Fortæl din læge om **alle** lægemidler, du tager.

Brug af Darunavir Viatris sammen med mad og drikke
Se afsnit 3 'Sådan skal du tage Darunavir Viatris'.

Graviditet og amning
Fortæl straks din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med ritonavir, medmindre lægen specifikt har foreskrevet det. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med cobicistat.

På grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede barn må kvinder ikke amme, hvis de får Darunavir Viatris.

Amning frarådes hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du må ikke betjene maskiner eller køre bil, hvis du føler dig svimmel efter indtagelse af Darunavir Viatris.

Darunavir Viatris indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris

Tag altid lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Selvom du får det bedre, må du ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris og ritonavir uden først at tale med din læge.

Efter behandlingen er påbegyndt, må du ikke ændre dosis eller lægemiddelform eller afbryde behandlingen uden først at tale med lægen.

Dosis til voksne, som ikke tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Du har brug for en anden dosis af darunavir, som ikke kan sammensættes med 300 mg tabletterne. Darunavir Viatris findes i andre styrker.

Doser til voksne, som tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Dosis er enten:
- 600 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 300 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to gange dagligt.
  ELLER
- 800 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 400 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt. Darunavir Viatris-tabletter på 400 mg og 800 mg anvendes kun til at sammensætte en dosis på 800 mg en gang dagligt.

Tal med din læge om, hvilken dosis der er den rette til dig.

Anvisninger for voksne
- Tag altid darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke korrekt uden ritonavir.

- Om morgenen skal du tage to 300 mg darunavir tabletter sammen med 100 mg ritonavir.
- Om aftenen skal du tage to 300 mg darunavir tabletter sammen med 100 mg ritonavir.
- Tag darunavir sammen med mad. Darunavir virker ikke korrekt uden mad. Typen af mad er ikke vigtig.
- Synk tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.
- Darunavir Viatris-tabletter på 75 mg og 150 mg er udviklet til brug til børn, men kan også bruges af voksne i nogle tilfælde.

Dosis til børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som ikke tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Lægen vil beregne den korrekte daglige dosis på grundlag af barnets vægt (se tabellen nedenfor). Dosis må ikke overstige den anbefalede dosis til voksne, som er 800 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt.
Lægen vil fortælle dig, hvor mange Darunavir Viatris-tabletter og hvor meget ritonavir (kapsler, tabletter eller opløsning), barnet skal tage.

Legemsvægt	En dosis darunavir er	En dosis ritonavir[a] er
mellem 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellem 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mere end 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Dosis til børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Lægen vil beregne den korrekte dosis på grundlag af barnets vægt (se tabellen nedenfor). Lægen vil afgøre, om en dosis en gang dagligt eller to gange dagligt er passende for barnet.
Dosis må ikke overstige den anbefalede dosis til voksne, der er 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir to gange om dagen eller 800 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt.
Lægen vil fortælle dig, hvor mange Darunavir Viatris-tabletter og hvor meget ritonavir (kapsler, tabletter eller opløsning) barnet skal have. Der er forskellige tabletstyrker tilgængelige, din læge kan derfor have ordineret en bestemt kombination af tabletter for at opnå den korrekte dosis.
Andre formuleringer af dette lægemiddel kan være mere velegnede til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering to gange dagligt

Legemsvægt	En dosis er
mellem 15 og 30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir to gange dagligt
mellem 30 og 40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir to gange dagligt
mere end 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir to gange dagligt

* Til børn fra 12 år og opefter med en legemsvægt på mindst 40 kg vil dit barns læge afgøre, om en dosering af Darunavir Viatris 800 mg en gang dagligt kan anvendes. Denne dosis kan ikke administreres med disse 300 mg tabletter. Darunavir Viatris findes i andre styrker.

Dosering en gang dagligt

Legemsvægt	En dosis darunavir er	En dosis ritonavir[a] er
mellem 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellem 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mere end 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Anvisninger for børn
- Barnet skal altid tage darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke korrekt uden ritonavir.
- Barnet skal tage den beregnede dosis af darunavir og ritonavir to gange dagligt eller en gang dagligt. Hvis darunavir er ordineret to gange dagligt, skal barnet tage en dosis om morgenen og en dosis om aftenen. Barnets læge fastsætter den korrekte dosis til dit barn.

- Barnet skal tage darunavir sammen med mad. Darunavir virker ikke korrekt uden mad. Typen af mad er ikke vigtig.
- Barnet skal synke tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.

Hvis du har taget for meget Darunavir Viatris
Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Darunavir Viatris
Hvis du kommer i tanke om den glemte dosis **inden for 6 timer**, skal du straks tage en dosis. Du skal altid tage darunavir med ritonavir og mad. Hvis du kommer i tanke om det **efter mere end 6 timer**, skal du springe den pågældende dosis over og tage de næste doser som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget Darunavir Viatris og ritonavir
Hvis du kaster op **inden for 4 timer** efter at have taget medicinen, skal du tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir sammen med mad snarest muligt. Hvis du kaster op **mere end 4 timer** efter at have taget medicinen, behøver du ikke at tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Kontakt din læge, **hvis du er i tvivl** om, hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis eller har kastet op.

Du må ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris uden først at tale med din læge
Lægemidler til behandling af hiv kan få dig til at føle dig bedre. Selvom du har det bedre, må du ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris. Tal med din læge først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl din læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger.
Der er rapporteret om leverproblemer, der somme tider kan være alvorlige. Din læge bør udføre nogle blodprøver, før du starter på darunavir. Hvis du har kronisk hepatitis B eller C, skal du oftere til blodprøvekontrol hos lægen, fordi du så har en øget risiko for at få leverproblemer. Tal med din læge om symptomerne på leverproblemer. De kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, mørk (tefarvet) urin, bleg afføring, kvalme, opkastning, appetittab eller smerter, jag eller smerter og ubehag i højre side under ribbenene.

Hududslæt (ses oftere ved kombination af darunavir med raltegravir), kløe. Udslættet er sædvanligvis mildt til moderat. Et hududslæt kan også være et symptom på en sjælden, men alvorlig situation. Derfor er det vigtigt at tale med lægen, hvis du får udslæt. Din læge vil rådgive dig om, hvad du skal gøre ved symptomerne, eller om du skal holde op med at tage darunavir.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (almindelig) og betændelse i bugspytkirtlen (ikke almindelig).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- diarré

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- opkastning, kvalme, mavesmerter eller -udspiling, fordøjelsesbesvær, luft i tarmene
- hovedpine, træthed, svimmelhed, døsighed, følelsesløshed, prikken eller smerter i hænder eller fødder, svækkelse af styrke, besvær med at falde i søvn

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- brystsmerter, ændringer i elektrokardiogram, hurtig puls
- nedsat eller unormal hudfølsomhed, prikkende fornemmelse, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, balanceproblemer
- åndedrætsbesvær, hoste, næseblod, halsirritation
- betændelse i mave eller mund, halsbrand, opkastningsfornemmelser, tør mund, ubehag i maven, forstoppelse, ræben
- nyresvigt, nyresten, besvær med vandladning, hyppig eller overdreven vandladning til tider om natten
- nældefeber, alvorlige hævelser i huden eller andre væv (hyppigst læber eller øjne), eksem, meget kraftig svedafsondring, nattesved, hårtab, akne, skællet hud, misfarvning af negle
- muskelsmerter, muskelkramper eller –svaghed, smerter i lemmerne, knogleskørhed
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion. Dette kan ses ved en blodprøve.
- forhøjet blodtryk, rødme
- røde eller tørre øjne
- feber, hævede ben på grund af væske, utilpashed, irritabilitet, smerte
- symptomer på infektion, herpes simplex
- impotens, større bryster
- søvnproblemer, søvnighed, depression, angst, unormale drømme, nedgang i seksuallyst.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- en reaktion kaldet DRESS [et alvorligt udslæt, der kan være ledsaget af feber, træthed, hævelser i ansigt eller lymfekirtler, øgning i antallet af eosinofile celler (en type hvide blodlegemer), påvirkning af lever, nyrer eller lunger]
- hjerteanfald, langsom puls, hjertebanken
- synsforstyrrelser
- kulderystelser, unormal følelse
- følelse af forvirring eller desorientering, humørændring, rastløshed
- besvimelse, epileptiske anfald, ændring i eller tab af smagsoplevelse
- mundsår, opkastning af blod, betændelse i læberne, tørre læber, belagt tunge
- snue
- beskadigelse af huden, tør hud
- stive muskler eller led, ledsmerter med eller uden betændelse
- ændringer i visse blodlegemer eller i blodets kemiske sammensætning. De fremgår af blod- eller urinprøver. Lægen vil forklare dette for dig. Eksempel: stigning i antallet af visse hvide blodlegemer.
- darunavir-krystaller i nyrerne, som forårsager nyresygdom.

Nogle bivirkninger er typiske for hiv-medicin i samme gruppe som darunavir. Disse omfatter:
- muskelsmerter, -ømhed eller svaghed. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen..

Flasker: Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Darunavir Viatris indeholder
- Aktivt stof: darunavir. Hver tablet indeholder 300 mg darunavir.
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, natriumstivelsesglycolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmovertrækket indeholder polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol og talkum.

Udseende og pakningsstørrelser

Darunavir Viatris 300 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide/offwhite, ovale med to kurvede sider, mærket med M på den ene side og DV3 på den anden side.

Darunavir Viatris 300 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) fås i blisterkort med 30, 60 og 120 tabletter og i plastbeholdere med 30 og 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstillere
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungarn

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter

darunavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris
3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris indeholder det aktive stof darunavir. Darunavir er et lægemiddel, som forhindrer virus af typen retrovirus i at formere sig (antiretroviralt lægemiddel). Det tilhører den lægemiddelgruppe, der kaldes proteasehæmmere. Darunavir virker ved at reducere mængden af hiv i kroppen. Dette forbedrer immunforsvaret og nedsætter risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Hvad anvendes det til?
Darunavir anvendes til at behandle voksne og børn (fra 3 år og opefter, som vejer mindst 40 kg), som er smittet med hiv, og
- som ikke før har fået medicin til behandling af hiv
- hos nogle patienter, som før har fået medicin til behandling af hiv (din læge vil afgøre dette).

Darunavir skal tages i kombination med en lav dosis cobicistat eller ritonavir og anden hiv-medicin. Din læge vil fortælle dig, hvilken medicinkombination, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris

Tag ikke Darunavir Viatris

- hvis du er **allergisk** over for darunavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Darunavir Viatris (angivet i afsnit 6) eller over for cobicistat eller ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Du skal spørge din læge, hvis du ikke er sikker på, hvor alvorlig din leversygdom er. Det kan være nødvendigt at foretage yderligere test.

Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin
Hvis du tager et af disse lægemidler, skal du tale med din læge om at skifte til en anden medicin.

Medicin	Formålet med medicinen
Avanafil	til behandling af impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling af symptomer på allergi
Triazolam eller *midazolam* (indtaget gennem munden)	som sovemiddel og/eller til at afhjælpe angst
Cisaprid	til behandling af visse mavelidelser
Colchicin (hvis du har problemer med nyrerne og/eller leveren)	til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, quetiapin eller *sertindol*	til behandling af psykiske lidelser
Sekalealkaloider (f.eks. *ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin* og *methylergometrin*)	til behandling af migræne hovedpine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	til behandling af visse hjertelidelser som f.eks. unormal hjerterytme
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	til nedsættelse af kolesterol i blodet
Rifampicin	til behandling af visse infektioner såsom tuberkulose
Kombinationsproduktet *lopinavir/ritonavir*	denne medicin mod hiv tilhører samme gruppe som darunavir
Elbasvir/grazoprevir	til behandling af en hepatitis C-infektion
Alfuzosin	til behandling af forstørret blærehalskirtel (prostata)
Sildenafil	til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet
Ticagrelor	som hjælp til at hindre sammenklumpning af blodplader hos patienter, der tidligere har haft et hjerteanfald
Naloxegol	til behandling af forstoppelse forårsaget af opioidbehandling
Dapoxetin	til behandling af for tidlig sædafgang
Domperidon	til behandling af kvalme og opkastning

Darunavir Viatris må kombineres med naturlægemidler, der indeholder perikon (Hyperricum perforatum).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Darunavir Viatris.

Darunavir kan ikke helbrede hiv-infektion.

Personer, der tager darunavir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion. Du skal være i løbende kontakt med din læge.

Personer, der tager darunavir, kan udvikle hududslæt. I sjældne tilfælde kan hududslættet blive alvorligt eller måske livstruende. Kontakt din læge, hvis du får hududslæt.

Patienter, der får darunavir sammen med raltegravir (mod hiv-infektion), kan hyppigere få udslæt end patienter, der kun får det ene af disse lægemidler. Udslættet vil generelt være mildt eller moderat.

Fortæl din læge om dit helbred, FØR og UNDER din behandling
Sørg for at tjekke følgende punkter og fortæl din læge, hvis nogen af dem gælder for dig.
- Fortæl din læge, hvis du tidligere har haft **problemer med leveren**, herunder hepatitis B- eller C-infektion. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage darunavir.
- Fortæl din læge, hvis du har **sukkersyge (diabetes)**. Darunavir kan forhøje blodsukkerniveauet.
- Fortæl straks din læge, hvis du bemærker nogen **symptomer på infektion** (f.eks. forstørrede lymfeknuder og feber). Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion som tidligere har haft infektioner på grund af svækket immunforsvar (opportunistisk infektion) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelsestilstand fra tidligere infektion kort tid efter påbegyndelse af hiv-behandling. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der gør det muligt for kroppen at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, at du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Fortæl din læge, hvis du har **en bløder sygdom (hæmofili)**. Darunavir kan øge risikoen for blødning.
- Fortæl din læge, hvis du er **allergisk over for sulfonamider** (anvendes f.eks. til behandling af visse infektioner).
- Fortæl din læge, hvis du har **problemer med muskler eller knogler**. Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, kan udvikle en knoglesygdom, hvor knoglevævet dør på grund af manglende blodforsyning til knoglen (osteonekrose). Varigheden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, alvorlig svækkelse af immunforsvaret og højt Body Mass Index (BMI) kan være nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom. Tegnene på osteonekrose omfatter: Stivhed, ømhed og smerter i led (især hofter, knæ og skuldre) samt problemer med at bevæge sig. Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, bedes du kontakte din læge.

Ældre
Darunavir har kun været anvendt til et begrænset antal patienter over 65 år. Hvis du tilhører denne aldersgruppe, skal du spørge din læge, om du kan anvende Darunavir Viatris.

Børn og unge
Darunavir er ikke beregnet til brug til børn under 3 år eller med en legemsvægt under 15 kg.

Brug af anden medicin sammen med Darunavir Viatris
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Nogle typer medicin **må du ikke tage sammen med** darunavir. Disse er nævnt ovenfor under overskriften '**Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin**:'

I de fleste tilfælde kan darunavir tages sammen med hiv-medicin, der tilhører en anden gruppe f.eks. NRTI (nukleosid revers-transkriptase-hæmmere), NNRTI (non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere), CCR5-antagonister og FI (fusionshæmmere). Darunavir med ritonavir er ikke blevet testet med alle proteasehæmmere og må ikke bruges med andre hiv-proteasehæmmere. I nogle tilfælde kan der være behov for at ændre doseringen af andre lægemidler. Du skal derfor altid fortælle din læge, hvis du tager anden hiv-medicin og følge din læges anvisninger nøje med hensyn til hvilken medicin, der kan tages sammen.

Virkningen af darunavir kan blive nedsat, hvis du tager et eller flere af følgende produkter. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *phenobarbital, phenytoin* (til forebyggelse af krampeanfald)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (til hiv-infektion)
- *rifapentin, rifabutin* (medicin til behandling af visse infektioner som f.eks. tuberkulose)
- *saquinavir* (til hiv-infektion).

Virkningen af anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager darunavir, og din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (til hjertesygdom), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *apixaban, dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til at hindre blodpropper), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive ændret.
- østrogenholdig prævention og hormonerstatningsbehandling. Darunavir kan nedsætte virkningen af disse. I forbindelse med svangerskabsforebyggelse anbefales det, at du i stedet anvender prævention, der ikke indeholder hormoner.
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir kan muligvis øge risikoen for forhøjet kaliumindhold i blodet pga. drospirenon.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til nedsættelse af kolesterol i blodet). Risikoen for en muskelskade kan være forhøjet. Din læge vil vurdere, hvilken kolesterolsænkende behandling, der egner sig bedst til dig.
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til dæmpning af immunforsvaret), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *kortikosteroider, herunder betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.* Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i hud, øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. Disse lægemidler tages generelt gennem munden, inhaleres, injiceres eller smøres på huden. Du må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.
- *buprenorphin/naloxon* (til behandling af afhængighed af morfin og lignende)
- *salmeterol* (medicin til behandling af astma)
- *artemether/lumefantrin* (et kombinationspræparat til behandling af malaria).
- *dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til behandling af kræft)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (til behandling af impotens eller til behandling af en hjerte/lungesygdom kaldet pulmonal arteriel hypertension)
- *glecaprevir/pibrentasvir* (til behandling af hepatitis C-infektion)
- *fentanyl, oxycodon, tramadol* (til behandling af smerter)
- *fesoterodin, solifenacin* (til behandling af sygdomme i urinvejene).

Din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver, og doseringen af anden medicin skal muligvis ændres, da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af enten denne eller darunavir kan blive påvirket, når de kombineres.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tager:
- *dabigatranetexilat, edoxaban, warfarin* (blodfortyndende medicin)
- *alfentanil* (stærkt smertestillende middel til injektion med kort virkningstid, der anvendes ved operationer)
- *digoxin* (til behandling af visse hjertelidelser)
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (til behandling af svampeinfektioner). Voriconazol må kun tages efter en medicinsk udredning
- *rifabutin* (mod bakterieinfektioner)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mod impotens eller for højt blodtryk i lungekredsløbet)

- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (til behandling af depression og angst)
- *maraviroc* (til hiv-infektion)
- *metadon* (til behandling af opioidafhængighed)
- *carbamazepin, clonazepam* (til forebyggelse af krampeanfald eller til behandling af visse typer nervesmerter)
- *colchicin* (til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber)
- *bosentan* (til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet)
- *buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, når det tages som injektion, zolpidem* (beroligende midler)
- *perphenazin, risperidon, thioridazin* (til behandling af psykiske lidelser).

Dette er **ikke** en komplet liste over lægemidler. Fortæl din læge om **alle** lægemidler, du tager.

Brug af Darunavir Viatris sammen med mad og drikke
Se afsnit 3 'Sådan skal du tage Darunavir Viatris'.

Graviditet og amning
Fortæl straks din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med ritonavir, medmindre lægen specifikt har foreskrevet det. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med cobicistat.

På grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede barn må kvinder ikke amme, hvis de får Darunavir Viatris.

Amning frarådes hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du må ikke betjene maskiner eller køre bil, hvis du føler dig svimmel efter indtagelse af darunavir.

Darunavir Viatris indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris

Tag altid lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Selvom du får det bedre, må du ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris og ritonavir uden først at tale med din læge.

Efter behandlingen er påbegyndt, må du ikke ændre dosis eller lægemiddelform eller afbryde behandlingen uden først at tale med lægen.

Darunavir 400 mg tabletter anvendes kun til at sammensætte en daglig dosis på 800 mg.

Dosis til voksne, som ikke tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Den sædvanlige dosis af darunavir er 800 mg (2 tabletter der indeholder 400 mg Darunavir Viatris eller 1 tablet der indeholder 800 mg Darunavir Viatris) en gang dagligt.
Du skal tage darunavir hver dag og altid i kombination med 150 mg cobicistat eller 100 mg ritonavir samt mad. Darunavir kan ikke virke korrekt uden cobicistat eller ritonavir og mad. Du skal spise et måltid eller mellemmåltid inden for 30 minutter før indtagelse af darunavir og cobicistat eller ritonavir. Typen af mad er ikke vigtig. Du må ikke stoppe med at tage darunavir og cobicistat eller ritonavir uden først at konsultere din læge, selvom du føler ig bedre.

Anvisninger for voksne
- Tag hver dag 2 tabletter på 400 mg én gang om dagen og på samme tidspunkt.
- Tag altid darunavir sammen med 150 mg cobicistat eller 100 mg ritonavir.
- Tag darunavir sammen med mad.
- Synk tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.
- Tag din anden hiv-medicin, der skal bruges sammen med darunavir og cobicistat eller ritonavir, som din læge anbefaler det.

Dosis til voksne, som tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Dosis er enten:
- 800 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 400 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 800 mg darunavir) sammen med 150 mg ritonavir to gange dagligt.
  ELLER
- 600 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 300 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Tal med din læge om, hvilken dosis der er den rette dig.

Dosis til børn fra 3 år og opefter med ritonavir og 12 år og opefter med cobicistat med en legemsvægt på mindst 40 kg, som ikke tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
- Den sædvanlige dosis darunavir er 800 mg (2 tabletter a 400 mg darunavir eller 1 tablet a 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg cobicistat en gang dagligt.

Dosis til børn fra 3 år og opefter med ritonavir og 21 år og opefter med cobicistat med en legemsvægt på mindst 40 kg, som tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Dosis er enten:
- 800 mg darunavir (2 tabletter a 400 mg darunavir eller 1 tablet a 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg cobicistat en gang dagligt.
  ELLER
- 600 mg darunavir (2 tabletter a 300 mg darunavir eller 1 tablet a 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Tal med din læge om, hvilken dosis der er den rette til dig.

Anvisninger for børn fra 3 år og opefter med ritonavir og 12 år og opefter med cobicistat med en legemsvægt på mindst 40 kg
- Tag hver dag 800 mg darunavir (2 tabletter a 400 mg darunavir eller 1 tablet a 800 mg darunavir) om dagen og på samme tidspunkt.
- Tag altid darunavir sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg cobicistat.
- Tag darunavir sammen med mad.
- Synk tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.
- Tag din anden hiv-medicin, der skal bruges sammen med darunavir og ritonavir eller cobicistat, som din læge anbefaler det.

Hvis du har taget for meget Darunavir Viatris
Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Darunavir Viatris
Hvis du kommer i tanke om den glemte dosis **inden for 12 timer**, skal du straks tage en dosis. Du skal altid tage darunavir med cobicistat eller ritonavir og mad. Hvis du kommer i tanke om det **efter mere end 12 timer**, skal du springe den pågældende dosis over og tage de næste doser som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget Darunavir Viatris og ritonavir
Hvis du kaster op **inden for 4 timer** efter at have taget medicinen, skal du tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir sammen med mad snarest muligt. Hvis du kaster op **mere end 4 timer** efter at have taget medicinen, behøver du ikke at tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Kontakt din læge, **hvis du er i tvivl** om, hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis eller har kastet op.

Du må ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris uden først at tale med din læge
Lægemidler til behandling af hiv kan få dig til at føle dig bedre. Selvom du har det bedre, må du ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris. Tal med din læge først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl din læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger
Der er rapporteret om leverproblemer, der somme tider kan være alvorlige. Din læge bør udføre nogle blodprøver, før du starter på darunavir. Hvis du har kronisk hepatitis B eller C, skal du oftere til blodprøvekontrol hos lægen, fordi du så har en øget risiko for at få leverproblemer. Tal med din læge om symptomerne på leverproblemer. De kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjene, mørk (tefarvet) urin, bleg afføring, kvalme, opkastning, appetittab eller smerter, jag eller smerter og ubehag i højre side under ribbenene.

Hududslæt (ses oftere ved kombination af darunavir med raltegravir), kløe. Udslættet er sændvanligvis mildt til moderat. Et hududslæt kan også være et symptom på en sjælden, men alvorlig situation. Derfor er det vigtigt at tale med lægen, hvis du får udslæt. Din læge vil rådgive dig om, hvad du skal gøre ved symptomerne, eller om du skal holde op med at tage darunavir.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (almindelig) og betændelse i bugspytkirtlen (ikke almindelig).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- diarré

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- opkastning, kvalme, mavesmerter eller -udspiling, fordøjelsesbesvær, luft i tarmene
- hovedpine, træthed, svimmelhed, døsighed, følelsesløshed, prikken eller smerter i hænder eller fødder, svækkelse af styrke, besvær med at falde i søvn

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- brystsmerter, ændringer i elektrokardiogram, hurtig puls
- nedsat eller unormal hudfølsomhed, prikkende fornemmelse, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, balanceproblemer
- åndedrætsbesvær, hoste, næseblod, halsirritation
- betændelse i mave eller mund, halsbrand, opkastningsfornemmelser, tør mund, ubehag i maven, forstoppelse, ræben
- nyresvigt, nyresten, besvær med vandladning, hyppig eller overdreven vandladning til tider om natten

- nældefeber, alvorlige hævelser i huden eller andre væv (hyppigst læber eller øjne), eksem, meget kraftig svedafsondring, nattesved, hårtab, akne, skællet hud, misfarvning af negle
- muskelsmerter, muskelkramper eller –svaghed, smerter i lemmerne, knogleskørhed
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion. Dette kan ses ved en blodprøve.
- forhøjet blodtryk, rødme
- røde eller tørre øjne
- feber, hævede ben på grund af væske, utilpashed, irritabilitet, smerte
- symptomer på infektion, herpes simplex
- impotens, større bryster
- søvnproblemer, søvnighed, depression, angst, unormale drømme, nedgang i seksuallyst.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- en reaktion kaldet DRESS [et alvorligt udslæt, der kan være ledsaget af feber, træthed, hævelser i ansigt eller lymfekirtler, øgning i antallet af eosinofile celler (en type hvide blodlegemer), påvirkning af lever, nyrer eller lunger]
- hjerteanfald, langsom puls, hjertebanken
- synsforstyrrelser
- kulderystelser, unormal følelse
- følelse af forvirring eller desorientering, humørændring, rastløshed
- besvimelse, epileptiske anfald, ændring i eller tab af smagsoplevelse
- mundsår, opkastning af blod, betændelse i læberne, tørre læber, belagt tunge
- snue
- beskadigelse af huden, tør hud
- stive muskler eller led, ledsmerter med eller uden betændelse
- ændringer i visse blodlegemer eller i blodets kemiske sammensætning. De fremgår af blod- eller urinprøver. Lægen vil forklare dette for dig. Eksempel: stigning i antallet af visse hvide blodlegemer
  darunavir-krystaller i nyrerne, som forårsager nyresygdom.

Nogle bivirkninger er typiske for hiv-medicin i samme gruppe som darunavir. Disse omfatter:
- muskelsmerter, -ømhed eller svaghed. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Darunavir kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Flasker: Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Darunavir Viatris indeholder
- Aktivt stof: darunavir. Hver tablet indeholder 400 mg darunavir.
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, natriumstivelsesglycolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmovertrækket indeholder polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol og talcum.

Udseende og pakningsstørrelser

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide/offwhite, ovale med to kurvede sider, mærket med M på den ene side og DV4 på den anden side .

Darunavir Viatris 400 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) fås i blisterkort med 30 og 60 tabletter og i HDPE-flasker med 60 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstiller
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungarn

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Der er detaljerede oplysninger tilgængelige på Det Europæiske Lægemiddelagenturs websted: http://www.ema.europa.eu.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Darunavir Viatris 600 mg filmovertrukne tabletter

darunavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris
3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris indeholder det aktive stof darunavir. Darunavir er et lægemiddel, som forhindrer virus af typen retrovirus i at formere sig (antiretroviralt lægemiddel). Det tilhører den lægemiddelgruppe, der kaldes proteasehæmmere. Darunavir virker ved at reducere mængden af hiv i kroppen. Dette forbedrer immunforsvaret og nedsætter risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Hvad anvendes det til?
Darunavir anvendes til at behandle voksne og børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, der er inficeret med hiv, og som allerede har været behandlet med anden medicin til behandling af hiv. Darunavir skal tages i kombination med en lav dosis ritonavir og anden hiv-medicin. Din læge vil fortælle dig, hvilken medicinkombination, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris

Tag ikke Darunavir Viatris
- hvis du er **allergisk** over for darunavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Darunavir Viatris (angivet i punkt 6) eller over for ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Du skal spørge din læge, hvis du ikke er sikker på, hvor alvorlig din leversygdom er. Det kan være nødvendigt at foretage yderligere test.

Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin
Hvis du tager et af disse lægemidler, skal du tale med din læge om at skifte til en anden medicin.

Medicin	Formålet med medicinen
Avanafil	til behandling af impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling af symptomer på allergi
Triazolam eller *midazolam* (indtaget gennem munden)	som sovemiddel og/eller til at afhjælpe angst
Cisaprid	til behandling af visse mavelidelser
Colchicin (hvis du har problemer med nyrerne og/eller leveren)	til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, quetiapin eller *sertindol*	til behandling af psykiske lidelser
Sekalealkaloider (f.eks. *ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin* og *methylergometrin*)	til behandling af migræne hovedpine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	til behandling af visse hjertelidelser som f.eks. unormal hjerterytme
Lovastatin, *simvastatin og lomitapid*	til nedsættelse af kolesterol i blodet
Rifampicin	til behandling af visse infektioner såsom tuberkulose
Kombinationsproduktet *lopinavir/ritonavir*	denne medicin mod hiv tilhører samme gruppe som darunavir
Elbasvir/grazoprevir	til behandling af en hepatitis C-infektion
Alfuzosin	til behandling af forstørret blærehalskirtel (prostata)
Sildenafil	til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet
Ticagrelor	som hjælp til at hindre sammenklumpning af blodplader hos patienter, der tidligere har haft et hjerteanfald
Naloxegol	til behandling af forstoppelse forårsaget af opioidbehandling
Dapoxetin	til behandling af for tidlig sædafgang
Domperidon	til behandling af kvalme og opkastning

Darunavir må ikke kombineres med naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Darunavir Viatris.

Darunavir kan ikke helbrede hiv-infektion.

Personer, der tager darunavir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion. Du skal være i løbende kontakt med din læge.

Personer, der tager darunavir, kan udvikle hududslæt. I sjældne tilfælde kan hududslættet blive alvorligt eller måske livstruende. Kontakt din læge, hvis du får hududslæt.

Patienter, der får darunavir sammen med raltegravir (mod hiv-infektion), kan hyppigere få udslæt end patienter, der kun får det ene af disse lægemidler. Udslættet vil generelt være mildt eller moderat.

Fortæl din læge om dit helbred FØR og UNDER din behandling
Sørg for at tjekke følgende punkter og fortæl din læge, hvis nogen af dem gælder for dig.
- Fortæl din læge, hvis du tidligere har haft **problemer med leveren,** herunder hepatitis B- eller C-infektion. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage darunavir.

- Fortæl din læge, hvis du har **sukkersyge (diabetes)**. Darunavir kan forhøje blodsukkerniveauet.
- Fortæl straks din læge, hvis du bemærker nogen **symptomer på infektion** (f.eks. forstørrede lymfeknuder og feber). Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion som tidligere har haft infektioner på grund af svækket immunforsvar (opportunistisk infektion) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelsestilstand fra tidligere infektion kort tid efter påbegyndelse af hiv-behandling. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der gør det muligt for kroppen at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, at du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Fortæl din læge, hvis du har **en bløddersygdom (hæmofili)**. Darunavir kan øge risikoen for blødning.
  Fortæl din læge, hvis du er **allergisk overfor sulfonamider** (anvendes f.eks. til behandling af visse infektioner).
- Fortæl din læge, hvis du har **problemer med muskler eller knogler**. Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, kan udvikle en knoglesygdom, hvor knoglevævet dør pga. manglende blodforsyning til knoglen (osteonekrose). Varigheden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, alvorlig svækkelse af immunforsvaret og højt Body Mass Index (BMI) kan være nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom. Tegnene på osteonekrose omfatter: Stivhed, ømhed og smerter i led (især hofter, knæ og skuldre) samt problemer med at bevæge sig. Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, bedes du kontakte din læge.

Ældre
Darunavir har kun været anvendt til et begrænset antal patienter over 65 år. Hvis du tilhører denne aldersgruppe, skal du spørge din læge, om du kan anvende Darunavir Viatris.

Børn
Darunavir er ikke beregnet til brug til børn under 3 år eller med en legemsvægt under 15 kg.

Brug af anden medicin sammen med Darunavir Viatris
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Nogle typer medicin **må du ikke tage sammen med** darunavir. Disse er nævnt ovenfor under overskriften '**Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin**:'

I de fleste tilfælde kan darunavir tages sammen med hiv-medicin, der tilhører en anden gruppe f.eks. NRTI (nukleosid revers-transkriptase-hæmmere), NNRTI (non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere), CCR5-antagonister og FI (fusionshæmmere). Darunavir med ritonavir er ikke blevet testet med alle proteasehæmmere og må ikke bruges med andre hiv-proteasehæmmere. I nogle tilfælde kan der være behov for at ændre doseringen af andre lægemidler. Du skal derfor altid fortælle din læge, hvis du tager anden hiv-medicin og følge din læges anvisninger nøje med hensyn til hvilken medicin, der kan tages sammen.

Virkningen af darunavir kan blive nedsat, hvis du tager et eller flere af følgende produkter. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *phenobarbital, phenytoin* (til forebyggelse af krampeanfald)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (til hiv-infektion)
- *rifapentin, rifabutin* (medicin til behandling af visse infektioner som f.eks. tuberkulose)
- *saquinavir* (til hiv-infektion).

Virkningen af anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager darunavir, og din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (til hjertesygdom), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *apixaban, dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til at hindre blodpropper), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive ændret.
- østrogenholdig prævention og hormonerstatningsbehandling. Darunavir kan nedsætte virkningen af disse. I forbindelse med svangerskabsforebyggelse anbefales det, at du i stedet anvender prævention, der ikke indeholder hormoner.
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir kan muligvis øge risikoen for forhøjet kaliumindhold i blodet pga. drospirenon.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til nedsættelse af kolesterol i blodet). Risikoen for en muskelskade kan være forhøjet. Din læge vil vurdere, hvilken kolesterolsænkende behandling, der egner sig bedst til dig.
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til dæmpning af immunforsvaret), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *kortikosteroider, herunder betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.* Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i hud, øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. Disse lægemidler tages generelt munden, inhaleres, injiceres eller smøres på huden. Du må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.
- *buprenorphin/naloxon* (til behandling af afhængighed af morfin og lignende)
- *salmeterol* (medicin til behandling af astma)
- *artemether/lumefantrin* (et kombinationspræparat til behandling af malaria).
- *dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til behandling af kræft)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (til behandling af impotens eller til behandling af en hjerte/lungesygdom kaldet pulmonal arteriel hypertension)
- *glecaprevir/pibrentasvir* (til behandling af hepatitis C-infektion)
- *fentanyl, oxycodon, tramadol* (til behandling af smerter)
- *fesoterodin, solifenacin* (til behandling af sygdomme i urinvejene).

Din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver, og doseringen af anden medicin skal muligvis ændres, da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af enten denne eller darunavir kan blive påvirket, når de kombineres.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tager:
- *dabigatranetexilat, edoxaban, warfarin* (blodfortyndende medicin)
- *alfentanil* (stærkt smertestillende middel til injektion med kort virkningstid, der anvendes ved operationer)
- *digoxin* (til behandling af visse hjertelidelser)
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (til behandling af svampeinfektioner). Voriconazol må kun tages efter en medicinsk udredning
- *rifabutin* (mod bakterieinfektioner)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mod impotens eller for højt blodtryk i lungekredsløbet)
- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (til behandling af depression og angst)
- *maraviroc* (til hiv-infektion)
- *metadon* (til behandling af opioidafhængighed)
- *carbamazepin, clonazepam* (til forebyggelse af krampeanfald eller til behandling af visse typer nervesmerter)
- *colchicin* (til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber)

- *bosentan* (til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet)
- *buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, når det tages som injektion, zolpidem* (beroligende midler)
- *perphenazin, risperidon, thioridazin* (til behandling af psykiske lidelser).

Dette er **ikke** en komplet liste over lægemidler. Fortæl din læge om **alle** lægemidler, du tager.

Brug af Darunavir Viatris sammen med mad og drikke
Se afsnit 3 'Sådan skal du tage Darunavir Viatris'.

Graviditet og amning
Fortæl straks din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med ritonavir, medmindre lægen specifikt har foreskrevet det. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med cobicistat.

På grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede barn må kvinder ikke amme, hvis de får Darunavir Viatris.

Amning frarådes hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du må ikke betjene maskiner eller køre bil, hvis du føler dig svimmel efter indtagelse af Darunavir Viatris.

Darunavir Viatris indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris

Tag altid lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Selvom du får det bedre, må du ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris og ritonavir uden først at tale med din læge.

Efter behandlingen er påbegyndt, må du ikke ændre dosis eller lægemiddelform eller afbryde behandlingen uden først at tale med lægen.

Dosis til voksne, som ikke tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Du har brug for en anden dosis af darunavir, som ikke kan sammensættes med 600 mg tabletterne. Darunavir Viatris findes i andre styrker.

Dosis til voksne, som tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Dosis er enten:
- 600 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 300 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to gange dagligt.
  ELLER
- 800 mg darunavir (2 tabletter der indeholder 400 mg darunavir eller 1 tablet der indeholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt. Darunavir Viatris-tabletter på 400 mg og 800 mg anvendes kun til at sammensætte en dosis på 800 mg en gang dagligt.

Tal med din læge om, hvilken dosis der er den rette til dig.

Anvisninger for voksne
- Tag altid Darunavir Viatris sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke korrekt uden ritonavir.
- Om morgenen skal du tage en 600 mg darunavir-tablet sammen med 100 mg ritonavir.
- Om aftenen skal du tage en 600 mg darunavir-tablet sammen med 100 mg ritonavir.
- Tag darunavir sammen med mad. Darunavir virker ikke korrekt uden mad. Typen af mad er ikke vigtig.
- Synk tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.
- Darunavir Viatris 75 mg og 150 mg tabletter er udviklet til brug hos børn, men kan også bruges af voksne i nogle tilfælde.

Dosis til børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som ikke tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Lægen vil beregne den korrekte daglige dosis på grundlag af barnets vægt (se tabellen nedenfor). Dosis må ikke overstige den anbefalede dosis til voksne, som er 800 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt.
Lægen vil fortælle dig, hvor mange Darunavir Viatris-tabletter og hvor meget ritonavir (kapsler, tabletter eller opløsning), barnet skal tage.

Legemsvægt	En dosis darunavir er	En dosis ritonavir[a] er
mellem 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellem 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mere end 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Dosis til børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, som tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
Lægen vil beregne den korrekte dosis på grundlag af barnets vægt (se tabellen nedenfor). Lægen vil afgøre, om en dosis en gang dagligt eller to gange dagligt er passende for barnet. Dosis må ikke overstige den anbefalede dosis til voksne, der er 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir to gange om dagen eller 800 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir en gang dagligt.
Lægen vil fortælle dig, hvor mange Darunavir Viatris-tabletter og hvor meget ritonavir (kapsler, tabletter eller opløsning) barnet skal have. Der er tabletter med lavere styrker tilgængelige til at kunne sammensætte den passende dosis til børn.
Andre formuleringer af dette lægemiddel kan være mere velegnede til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosering to gange dagligt

Legemsvægt	En dosis er
mellem 15 og 30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir to gange dagligt
mellem 30 og 40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir to gange dagligt
mere end 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir to gange dagligt

* Til børn fra 12 år og opefter med en legemsvægt på mindst 40 kg vil dit barns læge afgøre, om en dosering af darunavir 800 mg en gang dagligt kan anvendes. Denne dosis kan ikke administreres med disse 600 mg tabletter. Darunavir findes i andre styrker.

Dosering en gang dagligt

Legemsvægt	En dosis darunavir er	En dosis ritonavir[a] er
mellem 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellem 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mere end 40 kg	800 mg	100 mg

[a] ritonavir oral opløsning: 80 mg/ml

Anvisninger for børn
- Barnet skal altid tage Darunavir Viatris sammen med ritonavir. Darunavir Viatris virker ikke korrekt uden ritonavir.

- Barnet skal tage den beregnede dosis af darunavir og ritonavir to gange dagligt eller en gang dagligt. Hvis darunavir er ordineret to gange dagligt, skal barnet tage en dosis om morgenen og en dosis om aftenen. Barnets læge fastlægger den korrekte dosis til dit barn.
- Barnet skal tage darunavir sammen med mad. Darunavir virker ikke korrekt uden mad. Typen af mad er ikke vigtig.
- Barnet skal synke tabletterne med noget væske som f.eks. vand eller mælk.
- Darunavir Viatris 75 mg og 150 mg tabletter er udviklet til brug hos børn med en legemsvægt på mindre end 40 kg, men kan også bruges af voksne i nogle tilfælde.

Hvis du har taget for meget Darunavir Viatris
Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Darunavir Viatris
Hvis du kommer i tanke om den glemte dosis **inden for 6 timer**, skal du straks tage en dosis. Du skal altid tage darunavir med ritonavir og mad. Hvis du kommer i tanke om det **efter mere end 6 timer**, skal du springe den pågældende dosis over og tage de næste doser som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget Darunavir Viatris og ritonavir
Hvis du kaster op **inden for 4 timer** efter at have taget medicinen, skal du tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir sammen med mad snarest muligt. Hvis du kaster op **mere end 4 timer** efter at have taget medicinen, behøver du ikke at tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Kontakt din læge, **hvis du er i tvivl** om, hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis eller har kastet op.

Du må ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris uden først at tale med din læge
Lægemidler til behandling af hiv kan få dig til at føle dig bedre. Selvom du har det bedre, må du ikke stoppe med at tage darunavir. Tal med din læge først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl din læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger.
Der er rapporteret om leverproblemer, der somme tider kan være alvorlige. Din læge bør udføre nogle blodprøver, før du starter på darunavir. Hvis du har kronisk hepatitis B eller C, skal du oftere til blodprøvekontrol hos lægen, fordi du så har en øget risiko for at få leverproblemer. Tal med din læge om symptomerne på leverproblemer. De kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, mørk (tefarvet) urin, bleg afføring, kvalme, opkastning, appetittab eller smerter, jag eller smerter og ubehag i højre side under ribbenene.

Hududslæt (ses oftere ved kombination af darunavir med raltegravir), kløe. Udslættet er sædvanligvis mildt til moderat. Et hududslæt kan også være et symptom på en sjælden, men alvorlig situation. Derfor er det vigtigt at tale med lægen, hvis du får udslæt. Din læge vil rådgive dig om, hvad du skal gøre ved symptomerne, eller om du skal holde op med at tage darunavir.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (almindelig) og betændelse i bugspytkirtlen (ikke almindelig).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- diarré.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- opkastning, kvalme, mavesmerter eller -udspiling, fordøjelsesbesvær, luft i tarmene
- hovedpine, træthed, svimmelhed, døsighed, følelsesløshed, prikken eller smerter i hænder eller fødder, svækkelse af styrke, besvær ved at falde i søvn.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- brystsmerter, ændringer i elektrokardiogram, hurtig puls
- nedsat eller unormal hudfølsomhed, prikkende fornemmelse, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, balanceproblemer
- åndedrætsbesvær, hoste, næseblod, halsirritation
- betændelse i mave eller mund, halsbrand, opkastningsfornemmelser, tør mund, ubehag i maven, forstoppelse, ræben
- nyresvigt, nyresten, besvær med vandladning, hyppig eller overdreven vandladning til tider om natten
- nældefeber, alvorlige hævelser i huden eller andre væv (hyppigst læber eller øjne), eksem, meget kraftig svedafsondring, nattesved, hårtab, akne, skællet hud, misfarvning af negle
- muskelsmerter, muskelkramper eller -svaghed, smerter i lemmerne, knogleskørhed
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion. Dette kan ses ved en blodprøve.
- forhøjet blodtryk, rødme
- røde eller tørre øjne
- feber, hævede ben på grund af væske, utilpashed, irritabilitet, smerte
- symptomer på infektion, herpes simplex
- impotens, større bryster
- søvnproblemer, søvnighed, depression, angst, unormale drømme, nedgang i seksuallyst

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- en reaktion kaldet DRESS [et alvorligt udslæt, der kan være ledsaget af feber, træthed, hævelser i ansigt eller lymfekirtler, øgning i antallet af eosinofile celler (en type hvide blodlegemer), påvirkning af lever, nyrer eller lunger]
- hjerteanfald, langsom puls, hjertebanken
- synsforstyrrelser
- kulderystelser, unormal følelse
- følelse af forvirring eller desorientering, humørændring, rastløshed
- besvimelse, epileptiske anfald, ændring i eller tab af smagsoplevelse
- mundsår, opkastning af blod, betændelse i læberne, tørre læber, belagt tunge
- snue
- beskadigelse af huden, tør hud
- stive muskler eller led, ledsmerter med eller uden betændelse
- ændringer i visse blodlegemer eller i blodets kemiske sammensætning. De fremgår af blod- eller urinprøver. Lægen vil forklare dette for dig. Eksempel: stigning i antallet af visse hvide blodlegemer
  darunavir-krystaller i nyrerne, som forårsager nyresygdom.

Nogle bivirkninger er typiske for hiv-medicin i samme gruppe som darunavir. Disse omfatter:
- muskelsmerter, -ømhed eller svaghed. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Flasker: Skal anvendes inden for 100 dage efter anbrud

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Darunavir Viatris indeholder
Aktivt stof: darunavir. Hver tablet indeholder 600 mg darunavir.
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, natriumstivelsesglycolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmovertrækket indeholder polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol og talkum.

Udseende og pakningsstørrelser

Darunavir Viatris 600 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide/offwhite, ovale med to kurvede sider, mærket med M på den ene side og DV5 på den anden side.

Darunavir Viatris 600 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) fås i blisterkort med 30 og 60 tabletter og i plastikflasker med 30, 60 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstillere
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungarn

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter

darunavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægssedel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris
3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris indeholder det aktive stof darunavir. Darunavir er et lægemiddel, som forhindrer virus af typen retrovirus i at formere sig (antiretroviralt lægemiddel). Det tilhører den lægemiddelgruppe, der kaldes proteasehæmmere. Darunavir virker ved at reducere mængden af hiv i kroppen. Dette forbedrer immunforsvaret og nedsætter risikoen for at udvikle sygdomme, der er forbundet med hiv-infektion.

Hvad anvendes det til?
Darunavir anvendes til at behandle voksne og børn fra 3 år og opefter med en legemsvægt på mindst 15 kg, der er inficeret med hiv, og som allerede har været behandlet med anden medicin til behandling af hiv.

Darunavir skal tages i kombination med en lav dosis ritonavir og anden hiv-medicin. Din læge vil fortælle dig, hvilken medicinkombination, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Darunavir Viatris

Tag ikke Darunavir Viatris
- hvis du er **allergisk** over for darunavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Darunavir Viatris (angivet i afsnit 6) eller over for cobicistat eller ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Du skal spørge din læge, hvis du ikke er sikker på, hvor alvorlig din leversygdom er. Det kan være nødvendigt at foretage yderligere test.

Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin
Hvis du tager et af disse lægemidler, skal du tale med din læge om at skifte til en anden medicin.

Medicin	Formålet med medicinen
Avanafil	til behandling af impotens
Astemizol eller *terfenadin*	til behandling af symptomer på allergi
Triazolam eller *midazolam* (indtaget gennem munden)	som sovemiddel og/eller til at afhjælpe angst
Cisaprid	til behandling af visse mavelidelser
Colchicin (hvis du har problemer med nyrerne og/eller leveren)	til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber
Lurasidon, pimozid, quetiapin eller *sertindol*	til behandling af psykiske lidelser
Ergot-alkaloider (f.eks. *ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin* og *methylergometrin*)	til behandling af migræne hovedpine
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	til behandling af visse hjertelidelser som f.eks. unormal hjerterytme
Lovastatin, simvastatin og lomitapid	til nedsættelse af kolesterol i blodet
Rifampicin	til behandling af visse infektioner såsom tuberkulose
Kombinationsproduktet *lopinavir/ritonavir*	denne medicin mod hiv tilhører samme gruppe som darunavir
Elbasvir/grazoprevir	til behandling af en hepatitis C-infektion
Alfuzosin	til behandling af forstørret blærehalskirtel (prostata)
Sildenafil	til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet
Ticagrelor	som hjælp til at hindre sammenklumpning af blodplader hos patienter, der tidligere har haft et hjerteanfald
Naloxegol	til behandling af forstoppelse forårsaget af opioidbehandling
Dapoxetin	til behandling af for tidlig sædafgang
Domperidon	til behandling af kvalme og opkastning

Darunavir må ikke kombineres med naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hyperricum perforatum*).

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Darunavir Viatris.

Darunavir kan ikke helbrede hiv-infektion.

Personer, der tager darunavir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv-infektion. Du skal være i løbende kontakt med din læge.

Personer, der tager darunavir, kan udvikle hududslæt. I sjældne tilfælde kan hududslættet blive alvorligt eller måske livstruende. Kontakt din læge, hvis du får hududslæt.

Patienter, der får darunavir sammen med raltegravir (mod hiv-infektion), kan hyppigere få udslæt end patienter, der kun får det ene af disse lægemidler. Udslættet vil generelt være mildt eller moderat.

Fortæl din læge om dit helbred, FØR og UNDER din behandling
Sørg for at tjekke følgende punkter og fortæl din læge, hvis nogen af dem gælder for dig.
- Fortæl din læge, hvis du tidligere har haft **problemer med leveren**, herunder hepatitis B- eller C-infektion. Din læge kan vurdere, hvor alvorlig din leversygdom er, inden han eller hun beslutter, om du kan tage darunavir.
- Fortæl din læge, hvis du har **sukkersyge (diabetes)**. Darunavir kan forhøje blodsukkerniveauet.
- Fortæl straks din læge, hvis du bemærker nogen **symptomer på infektion** (f.eks. forstørrede lymfeknuder og feber). Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion som tidligere har haft infektioner på grund af svækket immunforsvar (opportunistisk infektion) kan der forekomme tegn og symptomer på betændelsestilstand fra tidligere infektion kort tid efter påbegyndelse af hiv-behandling. Det menes, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der gør det muligt for kroppen at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden nogen tydelige symptomer.
- Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, at du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Fortæl din læge, hvis du har **en bløder sygdom (hæmofili)**. Darunavir kan øge risikoen for blødning.
- Fortæl din læge, hvis du er **allergisk over for sulfonamider** (anvendes f.eks. til behandling af visse infektioner).
- Fortæl din læge, hvis du har **problemer med muskler eller knogler**. Nogle patienter, der tager antiretroviral kombinationsmedicin, kan udvikle en knoglesygdom, hvor knoglevævet dør på grund af manglende blodforsyning til knoglen (osteonekrose). Varigheden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af binyrebarkhormoner, alkoholforbrug, alvorlig svækkelse af immunforsvaret og højt Body Mass Index (BMI) kan være nogle af de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom. Tegnene på osteonekrose omfatter: Stivhed, ømhed og smerter i led (især hofter, knæ og skuldre) samt problemer med at bevæge sig. Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, bedes du kontakte din læge.

Ældre
Darunavir har kun været anvendt til et begrænset antal patienter over 65 år. Hvis du tilhører denne aldersgruppe, skal du spørge din læge, om du kan anvende Darunavir Viatris.

Børn og unge
Darunavir Viatris 800 mg tabletter er ikke beregnet til brug til børn under 3 år eller med en legemsvægt under 40 kg.

Brug af anden medicin sammen med Darunavir Viatris
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Nogle typer medicin **må du ikke tage sammen med** darunavir. Disse er nævnt ovenfor under overskriften '**Du må ikke tage Darunavir Viatris sammen med følgende medicin:**'

I de fleste tilfælde kan darunavir tages sammen med hiv-medicin, der tilhører en anden gruppe f.eks. NRTI (nukleosid revers-transkriptase-hæmmere), NNRTI (non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere), CCR5-antagonister og FI (fusionshæmmere). Darunavir med ritonavir er ikke blevet testet med alle proteasehæmmere og må ikke bruges med andre hiv-proteasehæmmere. I nogle tilfælde kan der være behov for at ændre doseringen af andre lægemidler. Du skal derfor altid fortælle din læge, hvis du tager anden hiv-medicin og følge din læges anvisninger nøje med hensyn til hvilken medicin, der kan tages sammen.

Virkningen af darunavir kan blive nedsat, hvis du tager et eller flere af følgende produkter. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *phenobarbital, phenytoin* (til forebyggelse af krampeanfald)
- *dexamethason* (kortikosteroid)
- *efavirenz* (til hiv-infektion)
- *rifapentin, rifabutin* (medicin til behandling af visse infektioner som f.eks. tuberkolose)
- *saquinavir* (til hiv-infektion).

Virkningen af anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager darunavir, og din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver. Du skal fortælle din læge, hvis du tager:
- *amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (til hjertesygdomme), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket
- *apixaban, dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til at hindre blodpropper), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive ændret.
- østrogenholdig prævention og hormonerstatningsbehandling. Darunavir kan nedsætte virkningen af disse. I forbindelse med svangerskabsforebyggelse anbefales det, at du i stedet anvender prævention, der ikke indeholder hormoner
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir kan muligvis øge risikoen for forhøjet kaliumindhold i blodet pga. drospirenon.
- *atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til nedsættelse af kolesterol i blodet). Risikoen for en muskelskade kan være forhøjet. Din læge vil vurdere, hvilken kolesterolsænkende behandling, der egner sig bedst til dig
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til dæmpning af immunforsvaret), da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af denne medicin kan blive forstærket.
- *Kortikosteroider, herunder betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.* Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske tarmsygdomme, inflammatoriske lidelser i hud, øjne, led og muskler eller andre inflammatoriske lidelser. Disse lægemidler tages generelt gennem munden, inhaleres, injiceres eller smøres på huden. Du må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.
- *buprenorphin/naloxon* (medicin til behandling af afhængighed af morfin og lignende)
- *salmeterol* (medicin til behandling af astma)
- *artemether/lumefantrin* (et kombinationspræparat til behandling af malaria)
- *dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til behandling af kræft)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (til behandling af impotens eller til behandling af en hjerte/lungesygdom kaldet pulmonal arteriel hypertension)
- *glecaprevir/pibrentasvir* (til behandling af en hepatitis C-infektion).
- *fentanyl, oxycodon, tramadol* (til behandling af smerter).
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling af sygdomme i urinvejene).

Din læge vil muligvis tage yderligere blodprøver, og doseringen af anden medicin skal muligvis ændres, da behandlingsvirkningen eller bivirkninger af enten denne eller darunavir kan blive påvirket, når de kombineres.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tager:
- *dabigatranetexilat, edoxaban, warfarin* (blodfortyndende medicin)
- *alfentanil* (stærkt smertestillende middel til injektion med kort virkningstid, der anvendes ved operationer)
- *digoxin* (til behandling af visse hjertesygdomme)
- *clarithromycin* (antibiotikum)
- *itraconazol, isavuconazol flucinazol, posaconazol, clotrimazol* (til behandling af svampeinfektioner). Voriconazol må kun tages efter en medicinsk udredning
- *rifabutin* (mod bakterieinfektioner)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mod impotens eller for højt blodtryk i lungekredsløbet)

- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (til behandling af depression og angst)
- *maraviroc* (til hiv-infektion)
- *metadon* (til behandling af opioidafhængighed)
- *carbamazepin, clonazepam* (til forebyggelse af krampeanfald eller til behandling af visse typer nervesmerter)
- *colchicin* (til behandling af urinsyregigt eller familiær middelhavsfeber)
- *bosentan* (til behandling af for højt blodtryk i lungekredsløbet)
- *buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, når det tages som injektion, zolpidem* (beroligende midler)
- *perphenazin, risperidon, thioridazin* (til behandling af psykiatriske lidelser)
- *metformin* (til behandling af type 2-diabetes).

Dette er **ikke** en komplet liste over lægemidler. Fortæl din læge om **alle** lægemidler, du tager.

Brug af Darunavir Viatris sammen med mad og drikke
Se afsnit 3 "Sådan skal du tage Darunavir Viatris".

Graviditet og amning
Fortæl straks din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med ritonavir, medmindre lægen specifikt har foreskrevet det. Gravide kvinder bør ikke tage darunavir sammen med cobicistat.

På grund af risikoen for bivirkninger hos det ammede barn må kvinder ikke amme, hvis de får Darunavir Viatris.

Amning frarådes hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken. Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du bør ikke betjene maskiner eller køre bil, hvis du føler dig svimmel efter indtagelse af darunavir.

Darunavir Viatris indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Darunavir Viatris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.
Selvom du får det bedre, må du ikke stoppe med at tage darunavir og cobicistat eller ritonavir uden først at tale med din læge.

Efter behandlingen er påbegyndt, må du ikke ændre dosis eller lægemiddelform eller afbryde behandlingen uden først at tale med lægen.

Darunavir Viatris 800 mg tabletter er kun beregnet til brug en gang dagligt.

Dosis til voksne, som ikke tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Den sædvanlige dosis af darunavir er 800 mg (2 tabletter a 400 mg darunavir eller 1 tablet a 800 mg darunavir) en gang dagligt.
Du skal tage darunavir hver dag og altid i kombination med 150 mg cobicistat eller 100 mg ritonavir samt mad. Darunavir kan ikke virke korrekt uden cobicistat eller ritonavir og mad. Du skal spise et måltid eller mellemmåltid inden for 30 minutter før indtagelse af darunavir og cobicistat eller

ritonavir. Typen af mad er ikke vigtig. Du må ikke stoppe med at tage darunavir og cobicistat eller ritonavir uden at konsultere din læge, selvom du føler dig bedre.

Anvisninger for voksne
- Tag hver dag 1 tablet a 800 mg én gang om dagen og på samme tidspunkt.
- Tag altid darunavir sammen med 150 mg cobicistat eller 100 mg ritonavir.
- Tag darunavir sammen med mad.
- Synk tabletten med væske som f.eks. vand eller mælk.
- Tag din anden hiv-medicin, der skal bruges sammen med darunavir og cobicistat eller ritonavir, som din læge anbefaler det.

Dosis til voksne, som tidligere har fået hiv-medicin (din læge vil afgøre dette)
Dosis er enten:
- 800 mg darunavir (2 tabletter a 400 mg darunavir eller 1 tablet a 800 mg darunavir) sammen med 150 mg cobicistat eller 100 mg ritonavir en gang dagligt.
  ELLER
- 600 mg darunavir (2 tabletter a 300 mg darunavir eller 1 tablet a 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Tal med din læge om, hvilken dosis der er den rette til dig.

Dosis til børn fra 3 år og opefter med ritonavir og 12 år og opefter med cobicistat med en legemsvægt på mindst 40 kg, som ikke tidligere har fået medicin mod hiv-infektion (barnets læge vil afgøre dette)
- Den sædvanlige dosis darunavir er 800 mg en gang dagligt (2 tabletter a 400 mg darunavir eller 1 tablet a 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg cobicistat en gang dagligt.

Dosis til børn fra 3 år og opefter med ritonavir og 12 år og opefter med cobicistat med en legemsvægt på mindst 40 kg, som tidligere har fået antiretroviral medicin (barnets læge vil afgøre dette)
Dosis er enten:
- 800 mg darunavir (2 tabletter a 400 mg darunavir eller 1 tablet a 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg cobicistat en gang dagligt
  ELLER
- 600 mg darunavir (2 tabletter a 300 mg darunavir eller 1 tablet a 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

Tal med din læge om, hvilken dosis der er den rette til dig.

Anvisninger for børn fra 3 år og opefter med ritonavir og 12 år og opefter med cobicistat med en legemsvægt på mindst 40 kg
- Tag hver dag 800 mg darunavir (to tabletter a 400 mg darunavir eller 1 tablet a 800 mg darunavir) om dagen på samme tidspunkt.
- Tag altid darunavir sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg cobicistat.
- Tag darunavir sammen med mad.
- Synk tabletterne med væske som f.eks. vand eller mælk.
- Tag din anden hiv-medicin, der skal bruges sammen med darunavir og ritonavir eller cobicistat, som din læge anbefaler det.

Hvis du har taget for meget Darunavir Viatris
Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Darunavir Viatris
Hvis du kommer i tanke om den glemte dosis **inden for 12 timer**, skal du straks tage en dosis. Du skal altid tage darunavir med cobicistat eller ritonavir og mad. Hvis du kommer i tanke om det **efter mere**

end 12 timer, skal du springe den pågældende dosis over og tage de næste doser som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget Darunavir Viatris og ritonavir
Hvis du kaster op **inden for 4 timer** efter at have taget medicinen, skal du tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir sammen med mad snarest muligt. Hvis du kaster op **mere end 4 timer** efter at have taget medicinen, behøver du ikke at tage en ny dosis Darunavir Viatris og ritonavir, før det er tid til den næste planlagte dosis.

Kontakt din læge, **hvis du er i tvivl** om, hvad du skal gøre, hvis du har glemt at tage en dosis eller har kastet op.

Du må ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris uden først at tale med din læge
Lægemidler til behandling af hiv kan få dig til at føle dig bedre. Selvom du har det bedre, må du ikke stoppe med at tage Darunavir Viatris. Tal med din læge først.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl din læge, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger
Der er rapporteret om leverproblemer, der somme tider kan være alvorlige. Din læge bør udføre nogle blodprøver, før du starter på darunavir. Hvis du har kronisk hepatitis B eller C, skal du oftere til blodprøvekontrol hos lægen, fordi du så har en øget risiko for at få leverproblemer. Tal med din læge om symptomerne på leverproblemer. De kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, mørk (tefarvet) urin, bleg afføring, kvalme, opkastning, appetittab eller smerter, jag eller smerter og ubehag i højre side under ribbenene.

Hududslæt (ses oftere ved kombination af darunavir med raltegravir), kløe. Udslættet er sændvanligvis mildt til moderat. Et hududslæt kan også være et symptom på en sjælden, men alvorlig situation. Derfor er det vigtigt at tale med lægen, hvis du får udslæt. Din læge vil rådgive dig om, hvad du skal gøre ved symptomerne, eller om du skal holde op med at tage darunavir.
Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (almindelig) og betændelse i bugspytkirtlen (ikke almindelig).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- diarré

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- opkastning, kvalme, mavesmerter eller -udspiling, fordøjelsesbesvær, luft i tarmene
- hovedpine, træthed, svimmelhed, døsighed, følelsesløshed, prikken eller smerter i hænder eller fødder, svækkelse af styrke, besvær med at falde i søvn

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- brystsmerter, ændringer i elektrokardiogram, hurtig puls
- nedsat eller unormal hudfølsomhed, prikkende fornemmelse, opmærksomhedsforstyrrelser, hukommelsestab, balanceproblemer
- åndedrætsbesvær, hoste, næseblod, halsirritation
- betændelse i mave eller mund, halsbrand, opkastningsfornemmelser, tør mund, ubehag i maven, forstoppelse, ræben

- nyresvigt, nyresten, besvær med vandladning, hyppig eller overdreven vandladning til tider om natten
- nældefeber, alvorlige hævelser i huden eller andre væv (hyppigst læber eller øjne), eksem, meget kraftig svedafsondring, nattesved, hårtab, akne, skællet hud, misfarvning af negle
- muskelsmerter, muskelkramper eller –svaghed, smerter i lemmerne, knogleskørhed
- nedsættelse af skjoldbruskkirtlens funktion. Dette kan ses ved en blodprøve.
- forhøjet blodtryk, rødme
- røde eller tørre øjne
- feber, hævede ben på grund af væske, utilpashed, irritabilitet, smerte
- symptomer på infektion, herpes simplex
- impotens, større bryster
- søvnproblemer, søvnighed, depression, angst, unormale drømme, nedgang i seksuallyst.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- en reaktion kaldet DRESS [et alvorligt udslæt, der kan være ledsaget af feber, træthed, hævelser i ansigt eller lymfekirtler, øgning i antallet af eosinofile celler (en type hvide blodlegemer), påvirkning af lever, nyrer eller lunger]
- hjerteanfald, langsom puls, hjertebanken
- synsforstyrrelser
- kulderystelser, unormal følelse
- følelse af forvirring eller desorientering, humørændring, rastløshed
- besvimelse, epileptiske anfald, ændring i eller tab af smagsoplevelse
- mundsår, opkastning af blod, betændelse i læberne, tørre læber, belagt tunge
- snue
- beskadigelse af huden, tør hud
- stive muskler eller led, ledsmerter med eller uden betændelse
- ændringer i visse blodlegemer eller i blodets kemiske sammensætning. De fremgår af blod- eller urinprøver. Lægen vil forklare dette for dig. Eksempel: stigning i antallet af visse hvide blodlegemer
- darunavir-krystaller i nyrerne, som forårsager nyresygdom.

Nogle bivirkninger er typiske for hiv-medicin i samme gruppe som darunavir. Disse omfatter:
- muskelsmerter, -ømhed eller svaghed. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

For blisterpakker med plastik på den ene side og aluminium på den anden side: Må ikke opbevares over 25 °C.

For blisterpakker med aluminium på begge sider: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For flasker: Skal anvendes inden for 90 dage efter anbrud. Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Darunavir Viatris indeholder
- Aktivt stof: darunavir. Hver tablet indeholder 800 mg darunavir.
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid vandfri silica, mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, natriumstivelsesglycolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmovertrækket indeholder polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol og talkum.

Udseende og pakningsstørrelser

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide/offwhite, ovale med to kurvede sider, mærket med M på den ene side og DV8 på den anden side.

Darunavir Viatris 800 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) fås i blisterkort med 30 tabletter og i plastbeholder med 30, 60 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstillere
Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungarn

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu/.