

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Darunavir Krka 400 mg filmuhúðaðar töflur
Darunavir Krka 800 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Darunavir Krka 400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af darunaviri.

Darunavir Krka 800 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg af darunaviri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Darunavir Krka 400 mg filmuhúðaðar töflur

Gulbrúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, ígreyphtar með S1 á annarri hliðinni.
Töflustærð: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg filmuhúðaðar töflur

Rauðbrúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, ígreyphtar með S3 á annarri hliðinni.
Töflustærð: 20 x 10 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Darunavir Krka, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, er ætlað til samsettrar meðferðar með öðrum andretrovíruslyfjum handa sjúklingum með HIV-1 veirusýkingu.

Darunavir Krka 400 mg og 800 mg töflur má nota til þess að ná viðeigandi skammtastærð til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og börnum frá 3 ára aldri sem vega a.m.k. 40 kg og sem:

- hafa ekki fengið áður andretrovírusmeðferð (sjá kafla 4.2).
- áður hafa fengið andretrovírusmeðferð, sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100 000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6/l$. Þegar ákveðið er að hefja meðferð með darunaviri hjá þessum sjúklingum, sem áður hafa fengið andretrovírusmeðferð, skal hafa próf á arfgerð til hliðsjónar við notkun darunavirs (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðhöndlun HIV sýkingar skal hefja meðferðina. Eftir að meðferð með darunaviri hefst skal ráðleggja sjúklingum að breyta ekki skömmtum, lyfjaformi eða hætta meðferð án þess að ráðfæra sig við lækni.

Milliverkanir darunavirs fara eftir því hvort ritonavir er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

Darunavir gæti því haft mismunandi frábendingar og ráðleggingar um samhliða lyfjanotkun eftir því hvort lyfið er örvað með ritonaviri (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Skammtar

Alltaf skal nota darunavir til inntöku, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Áður en meðferð með darunaviri hefst verður því að kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir ritonavir.

Þetta lyf er einungis fánlegt sem filmuhúðaðar töflur og hentar því ekki fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst heilar töflur, t.d. ung börn. Kanna skal hvort önnur hentugri lyfjaform séu fánleg til að nota fyrir þessa sjúklinga.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum

Ráðlagður skammtur er 800 mg einu sinni á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring með mat. Nota má Darunavir Krka 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirulyfjameðferð

Ráðlagðar skammtastærðir eru eftirfarandi:

- Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100 000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6/l$ (sjá kafla 4.1), má nota skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring tekið með mat. Nota má Darunavir Krka 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring.
- Hjá öllum öðrum sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð eða ef ekki er hægt að framkvæma próf á arfgerð er ráðlagður skammtur 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring með mat. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Darunavir Krka 600 mg töflur.

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

Börn sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð (3 til 17 ára og sem vega a.m.k. 40 kg)

Ráðlagður skammtur er 800 mg einu sinni á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring með mat.

Börn sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð (3 til 17 ára og sem vega a.m.k. 40 kg)

Ráðlagðar skammtastærðir eru eftirfarandi:

- Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6/l$ (sjá kafla 4.1), má nota skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring tekið með mat. Nota má Darunavir Krka 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring. Skammtur annars lyf sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf darunavirs hefur ekki verið ákvarðaður hjá börnum yngri en 12 ára.
- Hjá öllum öðrum sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð eða ef ekki er hægt að framkvæma próf á arfgerð er ráðlagður skammtur, sem lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Darunavir Krka, 600 mg töflur.

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

Ráðleggingar um hvernig bregðast skuli við þegar skammti hefur verið sleppt

Í þeim tilvikum sem ekki eru liðnar meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt skammt af darunaviri og/eða ritonaviri sem taka á einu sinni á sólarhring, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan darunavir og ritonavir skammt með fæðu eins fljótt og hægt er. Ef þetta uppgötvast ekki fyrr en liðnar eru meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt skammtinn, á sjúklingurinn að sleppa þeim skammti og fylgja síðan venjulegri skammtaáætlun.

Þessar leiðbeiningar byggjast á helmingunartíma darunavirs þegar ritonavir er til staðar og ráðlögðu bili milli skammta, sem er u.þ.b. 24 klst.

Ef sjúklingur kastar upp innan við 4 klst. eftir töku lyfsins skal taka annan skammt af darunaviri ásamt ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef sjúklingur kastar upp eftir 4 klst. eða lengri tíma eftir töku lyfsins er ekki þörf á að sjúklingurinn taki annan skammt af darunaviri ásamt ritonaviri fyrr en komið er að næsta skammti samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun handa þessum sjúklingum og þess vegna skal gæta varúðar við notkun darunavirs hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Darunavir umbrottnar í lifur. Ekki eru ráðlagðar skammtabreytingar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), hins vegar skal gæta varúðar við notkun darunavirs hjá þessum sjúklingum. Ekki eru til lyfjahvarfafræðileg gögn fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Alvarlega skert lifrarstarfsemi gæti valdið aukinni útsetningu fyrir darunaviri og breyttu öryggi við notkun lyfsins. Því má ekki nota darunavir handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum darunavirs/ritonavirs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki má nota Darunavir Krka hjá börnum sem

- eru yngri en 3 ára, vegna öryggis (sjá kafla 4.4 og 5.3) eða,
- vega minna en 15 kg, þar sem skammtar hafa ekki verið áætlaðir út frá nægjanlegum fjölda sjúklinga (sjá kafla 5.1).

Sjá skammtaráðleggingar fyrir börn í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Darunavir Krka 600 mg töflur.

Meðganga og eftir fæðingu

Ekki þarf að aðlaga skammta darunavirs/ritonavirs á meðgöngu og eftir fæðingu. Darunavir/ritonavir á eingöngu að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.2).

Meðferð með darunaviri/cobicistati 800/150 mg á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri (sjá kafla 4.4 og 5.2). Því skal ekki hefja meðferð með darunaviri/cobicistati á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með darunaviri/cobicistati stendur (sjá kafla 4.4 og 4.6). Íhuga má darunavir/ritonavir sem annan valkost.

Lyfjagiöf

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka darunavir ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, innan 30 mínútna eftir lok máltíðar. Fæðutegund hefur engin áhrif á útsetningu fyrir darunaviri (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Samhliðanotkun með einhverju eftirfarandi lyfja, þar sem gert er ráð fyrir minnkaðri plasmabéttni darunavirs, ritonavirs og cobicistats og hugsanlega tapaðri verkun (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Á við um darunavir sem er örvað með ritonaviri eða cobicistati:

- Samsetningin lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.5).
- Öflugi CYP3A virkinn rifampicin og náttúruvörur sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*). Búast má við að samhliða notkun dragi úr plasmabéttni darunavirs, ritonavirs og cobicistats, sem getur leitt til tapaðrar verkunar og hugsanlega ónæmismyndunar (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Á við um darunavir sem er örvað með cobicistati, ekki þegar það er örvað með ritonaviri:

- Darunavir sem er örvað með cobicistati er næmara fyrir CYP3A virkjun en darunavir sem er örvað með ritonaviri. Ekki má nota lyfið samhliða öflugum CYP3A virkjum, þar sem þeir geta dregið úr útsetningu fyrir cobicistati og darunaviri sem leiðir til tapaðrar verkunar. Öflugir CYP3A virkjar eru t.d. carbamazepin, phenobarbital og phenytoin (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Darunavir sem er örvað með ritonaviri eða cobicistati hamlar brotthvarfi virkra efna sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun, sem leiðir af sér aukna útsetningu fyrir lyfi sem gefið er samhliða. Lyf þar sem aukin plasmabéttni tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum atvikum (á við um darunavir sem er örvað með ritonaviri eða cobicistati) á þess vegna ekki að nota samhliða. Þessi virku efni eru til dæmis:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- colchicin þegar það er notað hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.5)
- ergotafleiður (t.d. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metýlrgonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimoqid, quetiapin, sertindol (sjá kafla 4.5)
- triazolam, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu)
- sildenafil - þegar það er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (sjá kafla 4.5)
- ticagrelor (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ráðlagt er að meta reglulega veirusvörun. Ef veirusvörun er engin eða minnkuð skal gera næmispróf.

Alltaf skal gefa darunavir til inntöku, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum til að örva lyfjahlvörf og í samsetningu með öðrum andretrovíruleyfyfjum (sjá kafla 5.2). Því verður að fara yfir samantekt á eiginleikum cobicistats eða ritonavirs, eftir því sem við á, áður en meðferð með darunaviri hefst.

Stærri skammtur af ritonaviri en sá sem mælt er með í kafla 4.2 hafði ekki marktæk áhrif á þéttni darunavirs. Ekki er mælt með að breyta skammti cobicistats eða ritonavirs.

Darunavir binst einkum við α_1 -sýruglýkóprótein. Próteinbindingin er háð þéttni sem bendir til mettunar bindingarinnar. Því er ekki unnt að útiloka að lyf sem eru mikið bundin α_1 -sýruglýkópróteini losni úr próteinbindingu (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem hafa áður fengið andretrovírumedferð – gefið einu sinni á sólarhring

Darunavir Krka í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð skal ekki nota handa sjúklingum sem eru með eina eða fleiri stökkbreytingu sem tengist darunavir ónæmi (DRV-RAMs) eða HIV-1 RNA ≥ 100.000 eintök/ml eða CD4+ frumufjöldi < 100 frumur $\times 10^6/l$ (sjá kafla 4.2). Samhliða meðferð ásamt bestu bakgrunnsmeðferð annarri en ≥ 2 núkleósíð-bakritahemlum (NRTIs) hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar (clades) en B (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki er mælt með notkun darunavirs fyrir börn yngri en 3 ára eða léttari en 15 kg (sjá kafla 4.2 og 5.3).

Meðganga

Darunavir/ritonavir á eingöngu að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Gæta skal varúðar hjá konum á meðgöngu við samhliða notkun annarra lyfja sem geta dregið enn frekar úr útsetningu fyrir darunaviri (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með darunaviri/cobicistati 800/150 mg einu sinni á sólarhring á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu leiði til lítillar útsetningar fyrir darunaviri með u.þ.b. 90% lækkun á C_{min} gildum (sjá kafla 5.2). Cobicistat gildi lækka og veita mögulega ekki nægilega örvun. Þessi verulega minnkun á útsetningu fyrir darunaviri getur leitt til meðferðarbrests og aukinnar hættu á smiti HIV sýkingar frá móður til barns. Því skal ekki hefja meðferð með darunaviri/cobicistati á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með darunaviri/cobicistati stendur (sjá kafla 4.2 og 4.6). Íhuga má darunavir ásamt ritonaviri í lágum skömmtum sem annan valkost.

Aldraðir

Vegna þess að upplýsingar um notkun darunavirs handa sjúklingum 65 ára og eldri eru takmarkaðar, skal gæta varúðar við notkun darunavirs handa öldruðum sjúklingum, í ljósi aukinnar tíðni skertrar lifrarstarfsemi og samhliða sjúkdóma eða annarrar meðferðar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Alvarleg húðviðbrögð

Á meðan klínískra darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá alvarlegum húðviðbrögðum sem getur fylgt hiti og/eða hækkun transamínasa hjá 0,4% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum tilvikum ($< 0,1\%$) hefur verið greint frá DRESS (lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)) og Stevens-Johnson heilkenni og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eitrunardreplosi húðþekju og bráðum, dreifðum húðútbrotum með vilsblöðrum (exanthematous pustulosis). Hætta skal notkun darunavirs tafarlaust ef einkenni um alvarleg húðviðbrögð koma fram. Þetta geta m.a. verið, en ekki einskorðað við, veruleg útbrot eða útbrot sem fylgir hiti, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkir, blöðrur, sár í munni, tárubólga, lifrabólga og/eða eósíníklafjöld.

Útbrot komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og sem voru á meðferð sem innihélt darunavir/ritonavir + raltegravir samanborið við sjúklinga sem fengu darunavir/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án darunavirs (sjá kafla 4.8).

Darunavir inniheldur súlfonamíðhóp. Gæta skal varúðar við notkun darunavirs handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir súlfonamíðum.

Lifrareitrun

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum lyfja (t.d. bráðri lifrabólgu, frumueyðandi lifrabólgu

(cytolytic hepatitis)) við notkun darunavirs. Á meðan klíníska darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með darunaviri/ritonaviri. Sjúklingar með undirliggjandi vanstarfsemi lifrar, m.a. langvinna virka lifrabólgu B eða C, eru í aukinni hættu á að truflun verði á lifrarstarfsemi, m.a. á verulegum og hugsanlega banvænum aukaverkunum á lifur. Þegar sjúklingur er samtímis í andretróveirumeðferð við lifrabólgu B eða C skal leita upplýsinga í samantektum á eiginleikum þeirra lyfja sem viðkomandi notar.

Gera skal viðeigandi rannsóknastofuprófanir áður en meðferð með darunaviri í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum er hafin og sjúklingar skulu vera undir eftirliti meðan á meðferð stendur.

Íhuga skal aukið eftirlit með gildum aspartat amínótransferasa/alanín amínótransferasa (AST/ALT) hjá sjúklingum með undirliggjandi langvinna lifrabólgu, skorpulífur eða hjá sjúklingum sem eru með hækkun á transamínösum áður en meðferð hefst, sérstaklega á fyrstu mánuðum meðferðar með darunaviri í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum.

Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarstarfsemi, hvort sem hún hefur verið skert fyrir eður ei, (m.a. klínískt marktæk hækkun lifrarensíma og/eða einkenni eins og þreyta, lystarleysi, ógleði, gula, dökkt þvag, lifrareymsli, lifrarstækkun) hjá sjúklingum sem nota darunavir í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum skal samstundis íhuga að tjúfa eða stöðva meðferð.

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun darunavirs hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma og því má ekki nota darunavir handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Vegna aukins styrks óbundins darunavirs í plasma skal nota darunavir með varúð handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engrar sérstakrar varúðar eða skammtabreytinga er þörf fyrir darunavir/ritonavir hvað varðar sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að darunavir og ritonavir eru mikið bundin plasmapróteinum er ólíklegt að blóð- eða kviðskilun fjarlægi þau í þeim mæli sem máli skiptir. Því er engar sérstakrar varúðar eða skammtabreytingar þörf hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2). Cobicistat hefur ekki verið rannsakað meðal sjúklinga sem eru í nýrnaskilun og því er ekki hægt að gefa ráðleggingar um notkun darunavirs/cobicistats fyrir þessa sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Cobicistat dregur úr áætlaðri kreatínínúthreinsun vegna hömlunar á pípluseytingu kreatíníns. Þessu þarf að gera ráð fyrir ef darunavir ásamt cobicistati er gefið sjúklingum þar sem áætluð kreatínínúthreinsun er notuð til að stilla af skammta lyfja sem eru gefin samhliða (sjá kafla 4.2 og samantekt á eiginleikum cobicistats).

Eins og er, eru ófullnægjandi upplýsingar um hvort samhliða notkun tenofovir disoproxil og cobicistats sé tengd aukinni hættu á aukaverkunum í nýrum miðað við notkun tenofovir disoproxil án cobicistats.

Sjúklingar með dreyrasýki

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottnum margúlum undir húð og liðblæðingum, hjá sjúklingum með dreyrasýki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með próteasahemlum. Sumir sjúklingar fengu aukaskammt af blóðstorkuþætti VIII. Í fleiri en helmingi þeirra tilvika, sem skýrt var frá, var meðferð með próteasahemli haldið áfram eða hafin að nýju ef meðferð hafði verið stöðvuð. Talið er að um orsakasamband geti verið að ræða þó að verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasýki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretróveirumeðferð.

Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamspýngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykkttra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamspýngdarstuðull) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð (CART) í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Heilkenni endurvirkjunar ónæmis (Immune reconstitution inflammatory syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínisku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Markverð dæmi eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (sem áður nefndist *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Að auki hefur komið fram endurvirkjun áblásturs (herpes simplex) og ristils (herpes zoster) í klínískum rannsóknum þar sem darunavir var notað ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.8).

Milliverkanir við lyf

Sumar milliverkanarannsóknirnar voru gerðar með darunaviri í minni skömmtum en ráðlagðir eru. Því má vera að áhrif á lyf sem notuð eru samhliða séu vanmetin og vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með öryggi. Sjá kafla 4.5 varðandi ítarlegar upplýsingar um milliverkanir við önnur lyf.

Lyf sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf og samhliða lyfjagjöf

Milliverkanir darunavirs eru mismunandi eftir því hvort lyfið er örvað með ritonaviri eða cobicistati:

- Darunavir sem er örvað með cobicistati er næmara fyrir CYP3A virkjun: því má ekki nota darunavir/cobicistat samhliða öflugum CYP3A virkjum (sjá kafla 4.3) og ekki er mælt með samhliða notkun vægra eða meðalöflugra CYP3A virkja (sjá kafla 4.5). Ekki má nota darunavir/ritonavir og darunavir/cobicistat samhliða lopinaviri/ritonaviri, rifampicini og náttúruvörum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).
- Ólíkt ritonaviri hefur cobicistat ekki virkjandi áhrif á ensím og flutningsprótein (sjá kafla 4.5). Ef lyfinu, sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, er skipt úr ritonaviri í cobicistat þarf að sýna aðgát fyrstu tvær vikur meðferðar með darunaviri/cobicistati, sérstaklega ef skammtar lyfja sem eru notuð samhliða hafa verið títraðir eða stilltir af þegar ritonavir var notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Í þeim tilfellum getur verið nauðsynlegt að draga úr skammti lyfsins sem er notað samhliða.

Efavirenz samhliða örvaðu darunaviri getur leitt til þess að C_{min} fyrir darunavir verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða darunaviri, skal nota darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Darunavir Krka 600 mg töflur (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með colchicini og öflugum CYP3A-hemlum og P-glykópróteini (P-gp; sjá kafla 4.3 og 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir darunavirs geta verið mismunandi eftir því hvort ritonavir eða cobicistat er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Leiðbeiningar sem eru gefnar um samhliða notkun darunavirs og annarra lyfja geta því verið mismunandi eftir því hvort darunavir er örvað með ritonaviri eða cobicistati (sjá kafla 4.3 og 4.4) og einnig er nauðsynlegt að sýna aðgát í upphafi meðferðar ef lyfinu sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf er skipt úr ritonaviri í cobicistat (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir darunaviri (ritonavir notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf)

Darunavir og ritonavir eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A. Gera má ráð fyrir að lyf sem örva virkni CYP3A auki úthreinsun darunavirs og ritonavirs, með þeim afleiðingum að plasmabéttni þessara lyfja, þ.á.m. darunavirs, minnkar sem leiðir til tapaðrar verkunar og hugsanlega ónæmismyndunar (sjá kafla 4.3 og 4.4). CYP3A virkjar sem má ekki nota eru meðal annars rifampicin, jóhannesarjurt og lopinavir.

Samhliða notkun darunavirs og ritonavirs með öðrum lyfjum sem hamla CYP3A getur minnkað úthreinsun darunavirs og ritonavirs, sem getur leitt til aukinnar þéttni darunavirs og ritonavirs í plasma. Ekki er mælt með samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla og nauðsynlegt er að sýna aðgát, þessum milliverkum er lýst í milliverkanatöflunni hér á eftir (t.d. indinavir, sveppalyf sem eru azolsambönd, svo sem clotrimazol).

Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir darunaviri (cobicistat notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf)

Darunavir og cobicistat eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A, því getur samhliða notkun CYP3A virkja dregið úr meðferðarþéttni darunavirs í plasma. Darunavir sem er örvað með cobicistati er næmara fyrir CYP3A virkjun en darunavir sem er örvað með ritonaviri: ekki má nota darunavir/cobicistat samhliða lyfjum sem eru öflugir CYP3A virkjar (t.d. jóhannesarjurt, rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) (sjá kafla 4.3). Ekki er mælt með samhliða notkun darunavirs/cobicistats með vægum eða meðalöflugum CYP3A virkjum (t.d. efavirenz, etravirin, nevirapin, fluticason og bosentan) (sjá milliverkanatöflu hér á eftir).

Þegar um samhliða lyfjagjöf með öflugum CYP3A4 hemlum er að ræða gilda sömu ráðleggingar óháð því hvort darunavir er örvað með ritonaviri eða cobicistati (sjá kaflann að ofan).

Lyf sem geta orðið fyrir áhrifum af darunaviri sem er örvað með ritonaviri

Darunavir og ritonavir hamla CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Samhliða notkun darunavirs/ritonavirs með lyfjum sem umbrotna að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A og/eða CYP2D6 eða eru flutt fyrir tilstilli P-gp, getur leitt til aukinnar altækrar (systemic) útsetningar fyrir slíkum lyfjum, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir.

Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og ef aukin altæk (systemic) útsetning fyrir þeim tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum (þröngt skammtabil) (sjá kafla 4.3).

Gjöf örvaðs darunavirs samhliða lyfjum með virkt/virk umbrotsefni sem myndast fyrir tilstilli CYP3A getur dregið úr plasmabéttni þessa virka umbrotsefnis/virku umbrotsefna og hugsanlega leitt til verkunarleysis þeirra (sjá milliverkanatöflu hér á eftir).

Heildaráhrif ritonavirs á lyfjahvörf voru um það bil 14 falt aukin altæk (systemic) útsetning fyrir darunaviri þegar stakur 600 mg skammtur af darunaviri var gefinn til inntöku, ásamt 100 mg af ritonaviri, tvisvar sinnum á sólarhring. Því má einungis nota darunavir ásamt lyfi sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Klínísk rannsókn þar sem notuð var blanda af lyfjum sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 sýndi fram á hækkun CYP2C9 og CYP2C19 virkni og hömlun á CYP2D6 virkni þegar darunavir/ritonavir er til staðar, sem má rekja til þess að lágur skammtur af ritonaviri sé til

staðar. Samhliða notkun darunavirs og ritonavirs með lyfjum sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6 (svo sem flecainid, propafenon, metoprolol) getur leitt til aukinnar þétni þessara lyfja í plasma, sem gæti aukið eða lengt lyfhrif þeirra og aukaverkanir. Samhliða notkun darunavirs og ritonavirs með lyfjum sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9 (svo sem warfarin) og CYP2C19 (svo sem metadon) getur leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stýtt lyfhrif þeirra.

Þrátt fyrir að áhrif á CYP2C8 hafi einungis verið rannsökuð *in vitro*, getur samhliða notkun darunavirs og ritonavirs og lyfja sem einkum eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C8 (svo sem paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid) valdið minnkaðri altækri útsetningu fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stýtt lyfhrif þeirra.

Ritonavir hamlar flutningskerfunum P-glykópróteins, OATP1B1 og OATP1B3 og notkun samhliða hvarfefnum þessara flutningskerfa getur aukið þétni þessara lyfja í plasma (t.d. dabigatran etexilat, digoxin, statín og bosentan, sjá milliverkanatöflu hér á eftir).

Lyf sem geta orðið fyrir áhrifum af darunaviri sem er örvað með cobicistati

Leiðbeiningarnar sem eru gefnar fyrir darunavir sem er örvað með ritonaviri eru svipaðar leiðbeiningum fyrir darunavir sem er örvað með cobicistati þegar kemur að hvarfefnum CYP3A4, CYP2D6, P-glykópróteins, OATP1B1 og OATP1B3 (sjá frábendingar og leiðbeiningar í kaflanum hér á undan). Cobicistat 150 mg sem er gefið ásamt 800 mg af darunaviri einu sinni á sólarhring eykur lyfjahvarfabreytur darunavirs á sambærilegan hátt og ritonavir (sjá kafla 5.2).

Ólíkt ritonaviri þá virkjar cobicistat ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGT1A1. Frekari upplýsingar um cobicistat má finna í samantekt á eiginleikum cobicistats.

Milliverkanatafla

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Í nokkrum milliverkanarannsóknum (merktar með [#] í töflunni hér á eftir) voru notaðir minni skammtar af darunaviri en ráðlagðir eru eða önnur skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf). Áhrif á lyf sem notuð eru samhliða geta því verið vanmetin og hugsanlega þarf að hafa klínískt eftirlit með öryggi.

Milliverkanir darunavirs fara eftir því hvort ritonavir eða cobicistat er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Leiðbeiningar um samhliða notkun darunavirs geta því verið mismunandi eftir því hvort lyfið er örvað með ritonaviri eða cobicistati. Engar milliverkanarannsókir sem koma fram í töflunni voru gerðar með darunaviri örvuðu með cobicistati. Sömu leiðbeiningar eiga við nema annað sé tekið fram. Frekari upplýsingar um cobicistat má finna í samantekt á eiginleikum cobicistats.

Milliverkanir darunavirs/ritonavirs og andretróveirulyfja og lyfja sem ekki eru andretróveirulyf, eru tilgreindar í töflunni hér á eftir. Stefnur örvanna fyrir hverja lyfjahvarfafræðilega breytu eru byggðar á 90% öryggismörkum miðhlutfallatöluhlutfalls (geometric mean ratio) sem er innan (↔), undir (↓) eða yfir (↑) 80-125% bilinu (ekki ákvarðað tilgreint sem „ND“).

Í töflunni fyrir neðan eru þau lyf sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf tilgreind þegar ráðleggingar eru mismunandi. Þegar ráðleggingarnar eru þær sömu hvort sem darunavir er gefið ásamt lágum skammti af ritonaviri eða cobicistati er hugtakið „örvað darunavir“ notað.

Listinn hér á eftir sem inniheldur dæmi um lyfjamilliverkanir er ekki tæmandi og því skal fara yfir lyfjaupplýsingar fyrir hvert og eitt lyf sem er gefið samhliða darunaviri til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliða notkun.

Tafla 1. Milliverkanir og skammtaráðleggingar með öðrum lyfjum

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkun Miðhlutfallatölubreyting (%)	Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum
HIV ANDRETRÓVEIRULYF		
Hemlar á flutning við samþættingu strengja (<i>Integrase strand transfer inhibitors</i>)		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24 klst.} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Notaður var samanburður á niðurstöðum rannsókna á lyfjahvarfagögnum sem áður höfðu sést (historical pharmacokinetic data)	Nota má örvað darunavir og dolutegravir án þess að breyta skömmtum.
Raltegravir	Sumar klínískar rannsóknir benda til þess að raltegravir geti valdið hóflegri lækkun á þétni darunavirs í plasma.	Áhrif raltegravirs á þétni darunavirs í plasma virðast að svo stöddu ekki hafa klínískt mikilvægi. Gefa má örvað darunavir og raltegravir án þess að breyta skömmtum.
Núkleósíð bakritahemlar (NRTIs)		
Didanosin 400 mg einu sinni á sólarhring	didanosin AUC ↓ 9% didanosin C _{min} ND didanosin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Notkun örvaðs darunavirs og didanosins er möguleg án þess að aðlaga þurfi skammtinn. Gefa skal didanosin á fastandi maga og þess vegna skal gefa það 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf örvaðs darunavirs með mat.
Tenofovir disoproxil 245 mg einu sinni á sólarhring	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir vegna áhrifa á MDR-1 flutning í nýrnapiplum)	Vera má að eftirlit með nýrnastarfsemi eigi við þegar örvað darunavir er notað samhliða tenofoviri disoproxili, einkum þegar um er að ræða sjúklinga með undirliggjandi altækan (systemic) sjúkdóm eða nýrnasjúkdóm, eða sjúklinga sem nota lyf sem haft geta eiturveirkerfi á nýru. Darunavir, gefið ásamt cobicistati, dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlaga skammta tenofoviri disoproxils.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	tenofovir alafenamid ↔ tenofovir ↑	Ráðlagður skammtur af emtricitabin/tenofoviri alafenamidi er 200/10 mg einu sinni á sólarhring þegar það er notað ásamt örvaðu darunaviri.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ekki rannsakað. Vegna annarskonar brotthvarfsleiða hinna NRTI lyfjanna, zidovudins, emtricitabins, stavudins, lamivudins, sem einkum skiljast út um nýru, og abacavirs sem ekki umbrotar fyrir tilstilli CYP450, er ekki búist við neinum milliverkunum þessara lyfja og örvaðs darunavirs.	Gefa má örvað darunavir samhliða þessum NRTI lyfjum án þess að breyta skömmtum. Darunavir, gefið ásamt cobicistati, dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlaga skammta emtricitabins eða lamivudins.
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz vegna CYP3A hömlunar) (↓ darunavir vegna CYP3A hvötunar)	Vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með eiturveirkerfinum á miðtaugakerfi í tengslum við aukna útsetningu fyrir efavirenz, þegar darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er notað samhliða efavirenz. Efavirenz samhliða

		darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C_{min} fyrir darunavir verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða darunaviri/ritonaviri, skal nota darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.4). Ekki er mælt með samhliða notkun með darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).
Etravirin 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C_{min} ↓ 49% etravirin C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og etravirini 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring án þess að breyta skömmtum. Ekki er mælt með samhliða notkun með darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).
Neviraparin 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	neviraparin AUC ↑ 27% neviraparin C_{min} ↑ 47% neviraparin C_{max} ↑ 18% #darunavir: þéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data) (↑ neviraparin vegna CYP3A hömlunar)	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og nevirapin án þess að breyta skömmtum. Ekki er mælt með samhliða notkun með darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).
Rilpivirin 150 mg einu sinni á sólarhring	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C_{min} ↑ 178% rilpivirin C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	Gefa má örvað darunavir og rilpivirin án þess að breyta skömmtum.
<i>HIV próteasahemlar – án samhliða viðbótargjafar ritonavirs í lágum skömmtum[†]</i>		
Atazanavir 300 mg einu sinni á sólarhring	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: samanburður á atazanaviri/ritonaviri 300/100 mg einu sinni á sólarhring og atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring samhliða darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring samhliða atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring.	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og atazanavir án þess að breyta skömmtum. Ekki ætti að nota darunavir ásamt cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með samhliða notkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5).
Indinavir 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: samanburður á indinaviri/ritonaviri 800/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og	Við samhliða notkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, má vera að minnka þurfi skammt indinavirs úr 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring, ef sjúklingurinn þolir ekki stærri skammtinn. Ekki ætti að nota darunavir ásamt

	indinaviri/darunaviri/ritonaviri 800/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða indinaviri 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring.	cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með samhliða notkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5)
Saquinavir 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C _{min} ↓ 18% saquinavir C _{max} ↓ 6% Saquinavir: samanburður á saquinaviri/ritonaviri 1 000/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og saquinaviri/darunaviri/ritonaviri 1.000/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða saquinaviri 1 000 mg tvisvar sinnum á sólarhring.	Ekki er mælt með samhliða notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, með saquinaviri. Ekki ætti að nota darunavir ásamt cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með samhliða notkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5).
HIV próteasahemlar – ásamt samhliða gjöf ritonavirs í lágum skömmtum		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C _{min} ↓ 51%‡ darunavir C _{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔	Vegna þess að útsetning (AUC) fyrir darunaviri minnkar um 40% hafa hæfilegir skammtar af samsetningunni ekki verið ákvarðaðir. Þess vegna má ekki nota örvað darunavir samhliða samsetningu lyfjanna lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg tvisvar sinnum á sólarhring	lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% ‡ byggir á gildum sem ekki eru aðlöguð skömmtum	
CCR5 BLOKKAR		
Maraviroc 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir þéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data)	Skammtur maraviroc skal vera 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða örvaðu darunaviri.
α1-ADRENVÍÐTAKABLOKKAR		
Alfuzosin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að darunavir auki plasmabéttni alfuzosins (CYP3A hömlun)	Ekki má nota örvað darunavir og alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.3).
SVÆFINGALYF		
Alfentanil	Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verður fyrir tilstilli CYP3A og örvað darunavir gæti því hamlað það.	Samhliða notkun með örvaðu darunaviri getur leitt til þess að minnka þarf skammt alfentanils og krefst eftirlits vegna hættu á langvarandi eða síðkominni öndunarbælingu.
LYF VIÐ HJARTAÖNG / LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		

Disopyramid Flecainid Lidocain (til altækrar notkunar) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepiridil Dronedaron Ivabradin Quinidin Ranolazin	Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni hjá þessum lyfjum við hjartsláttartruflunum. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með meðferðarþéttni, ef hægt er, fyrir þessi lyf við hjartsláttartruflunum við samhliða notkun með örvuðu darunaviri. Ekki má nota örvað darunavir samhliða amiodaroni, bepiridili, dronedaroni, ivabradini, quinidini og ranolazini (sjá kafla 4.3).
Digoxin 0,4 mg stakur skammtur	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin vegna líklegrar hömlunar á P-gp)	Vegna þess hve þröngt skammtabil digoxins er, er mælt með að í upphafi sé gefinn minnsti mögulegur skammtur digoxins, ef digoxin er gefið sjúklingum sem eru í meðferð með örvuðu darunaviri. Stækka skal skammt digoxins gætilega til að ná fram tilætluðum klínískum áhrifum, samtímis því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins.
SÝKLALYF		
Clarithromycin 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C _{min} ↑ 174% clarithromycin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Þéttni umbrotsefnisins 14-OH-clarithromycins var ekki mælanleg við samhliða gjöf darunavirs/ritonavirs. (↑ clarithromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar)	Gæta skal varúðar þegar clarithromycin er gefið samhliða örvuðu darunaviri. Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal skoða ráðlagða skammta í samantekt á eiginleikum clarithromycins.
SEGAVARNARLYF/BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF		
Apixaban Rivaroxaban	Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara segavarnarlyfja auki þéttni segavarnarlyfsins. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)	Ekki er mælt með notkun örvaðs darunavirs með segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun (DOAC) sem er umbrotið af CYP3A4 og flutt fyrir tilstilli P-gp, því það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu.
Dabigatran etexilat Edoxaban	dabigatran etexilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg stakur skammtur:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg stakur skammtur:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164%	Darunavir/ritonavir: Íhuga skal klínískt eftirlit og/eða skammtaminnkun á DOAC þegar DOAC sem er flutt fyrir tilstilli P-gp en ekki umbrotið af CYP3A4, þ.m.t. dabigatran etexilat og edoxaban, er gefið samhliða darunaviri/ritonaviri. Darunavir/cobicistat: Þörf er á klínísku eftirliti og skammtaminnkun þegar DOAC sem er flutt fyrir tilstilli P-gp en ekki umbrotið af CYP3A4, þ.m.t. dabigatran etexilat og edoxaban, er gefið samhliða <u>darunaviri/cobicistati</u> .

Ticagrelor	<u>darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Ekki má nota örvað darunavir samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).
Clopidogrel	Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun örvaðs darunavirs og ticagrelors aukið þéttni ticagrelors (CYP3A og/eða P-gp hömlun). Ekki rannsakað. Búist er við að samhliða notkun clopidogrels og örvaðs darunavirs dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.	Samhliða notkun clopidogrels og örvaðs darunavirs er ekki ráðlögð. Ráðlagt er að nota önnur blóðflöguhemjandi lyf sem verða ekki fyrir CYP hömlun eða virkjun (t.d. prasugrel).
Warfarin	Ekki rannsakað. Vera má að þéttni warfarins breytist við samhliða notkun með örvuðu darunaviri.	Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða örvuðu darunaviri.
FLOGAVEIKILYF		
Fenobarbital Fenytoin	Ekki rannsakað. Búist er við að fenobarbital og fenytoin minnki plasmabéttni darunavirs og lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (hvötun á CYP450 ensímum)	Ekki ætti að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum. Ekki má nota þessi lyf samhliða darunaviri/cobicistati (sjá kafla 4.3).
Carbamazepin 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	carbamazepin AUC ↑ 45% carbamazepin C _{min} ↑ 54% carbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ekki eru ráðlagðar skammta-breytingar af darunavir/ritonavir. Ef þörf er á samhliða meðferð með darunaviri/ritonaviri og carbamazepini, skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana af völdum carbamazepins. Fylgjast skal með þéttni carbamazepins og skömmtum þess breytt smám saman svo viðeigandi svörun fáið. Byggt á niðurstöðunum gæti þurft að minnka skammta carbamazepins um 25-50% þegar gefið samhliða darunaviri/ritonaviri. Ekki má nota carbamazepin samhliða darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.3).
Clonazepam	Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs darunavirs og clonazepams auki þéttni clonazepams. (CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs með clonazepami.
GEÐDEYFÐARLYF		
Paroxetin 20 mg einu sinni á sólarhring	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C _{min} ↓ 37% paroxetin C _{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Ef geðdeyfðarlyf eru gefin samhliða örvuðu darunaviri er ráðlagt að stilla skammt geðdeyfðarlyfsins miðað við klínískt mat á svörun við geðdeyfðarlyfinu. Einnig á að hafa eftirlit með sjúklingum sem eru á stöðugum skammti af þessum geðdeyfðarlyfjum og hefja meðferð með örvuðu darunaviri, með tilliti til svörunar við
Sertralin 50 mg einu sinni á sólarhring	sertralin AUC ↓ 49% sertralin C _{min} ↓ 49% sertralin C _{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6%	

Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	#darunavir $C_{max} \leftrightarrow$ Öfugt við þessi gögn um darunavir/ritonavir getur darunavir/cobicistat aukið plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun). Samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara geðdeyfðarlyfja getur aukið þéttni geðdeyfðarlyfjanna. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	geðdeyfðarlyfinu. Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara geðdeyfðarlyfja og mögulega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins.
SYKURSÝKISLYF		
Metformin	Ekki rannsakað. Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að darunavir auki plasmabéttni metformins. (MATE1 hömlun)	Náið eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammts metformins er ráðlagt hjá sjúklingum sem nota darunavir ásamt cobicistati. (á ekki við um darunavir sem er notað samhliða ritonaviri).
ÓGLEÐISTILLANDI LYF		
Domperidon	Ekki rannsakað.	Ekki má nota domperidon samhliða örvuðu darunaviri.
SVEPPALYF		
Voriconazol	Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmabéttni voriconazols. (hvötun á CYP450 ensínum) Þéttni voriconazols getur aukist eða minnkað þegar það er gefið samhliða darunaviri ásamt cobicistati. (hömlun á CYP450 ensínum)	Ekki ætti að nota voriconazol samhliða örvuðu darunaviri nema mat á hlutfalli ávinning/áhættu réttlæti notkun voriconazols.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Ekki rannsakað. Örvað darunavir getur aukið plasmabéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið þéttni darunavirs. (CYP3A og/eða P-gp hömlun) Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og örvaðs darunavirs getur aukið plasmabéttni darunavirs og/eða clotrimazols. darunavir $AUC_{24klst.} \uparrow 33\%$ (byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis)	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti. Þegar samhliðagjafir er þörf skal sólarhringsskammtur af itraconazoli ekki vera stærri en 200 mg.
LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT		
Colchicin	Ekki rannsakað. Samhliða notkun colchicins og örvaðs darunavirs getur aukið útsetningu fyrir colchicini. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)	Ráðlagt er að minnka skammt colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með örvuðu darunaviri. Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicin samhliða örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3 og 4.4).
MALARÍULYF		
Artemeter/lumefantrin 80/480 mg, 6 skammtar við 0, 8, 24, 36, 48 og 60 klst.	artemeter $AUC \downarrow 16\%$ artemeter $C_{min} \leftrightarrow$ artemeter $C_{max} \downarrow 18\%$ dihydroartemisinin $AUC \downarrow 18\%$	Nota má örvað darunavir og artemeter/lumefantrin samhliða án skammtaaðlögunar, hinsvegar skal gæta varúðar við þessa

	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} ↔	samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantrini.
LYF GEGN MYCOBAKTERIUM		
Rifampicin Rifapentin	Ekki rannsakað. Rifapentin og rifampicin eru öflugir CYP3A virkjar sem sýnt hefur verið fram á að valdi mikilli lækkun á þéttni annarra próteasahemla sem getur valdið meðferðarbresti (virological failure) og myndun ónæmis (CYP450 ensím örvun). Þegar reynt hefur verið að vinna bug á minnkaðri útsetningu með því að hækka skammtinn af öðrum próteasahemlum með ritonaviri í lágum skömmtum kom fram mikið af aukaverkunum frá lifur við notkun rifampicins.	Ekki er mælt með samhliða notkun rifapentins og örvaðs darunavirs. Ekki má nota rifampicin samhliða meðferð með örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3).
Rifabutin 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min} ** ↑ ND rifabutin C_{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** summa virkra þátta rifabutins (upprunalegt lyf + 25-O-desacetyl umbrotsefni) Milliverkanarannsóknin sýndi að almenn útsetning á sólarhring var sambærileg fyrir rifabutin 300 mg einu sinni á sólarhring, gefið eitt sér, og af 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring, í samsettri meðferð með darunaviri/ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og var aukning útsetningar á sólarhring fyrir virka umbrotsefninu 25-O-desacetyl-rifabutini u.þ.b. 10 föld. AUC fyrir summu virkra þátta rifabutins (upprunalegt lyf + 25-O-desacetyl umbrotsefni) jókst auk þess 1,6 falt en C_{max} hélst sambærilegt. Ekki liggja fyrir gögn varðandi samanburð við 150 mg einu sinni á sólarhring viðmiðunarskammt. (Rifabutin er hvati og hvarfefni CYP3A.) Aukin altæk útsetning fyrir darunaviri sást þegar darunavir ásamt 100 mg af ritonaviri var gefið samhliða rifabutini (150 mg einu sinni annan hvern sólarhring).	Þörf er á 75% skammtaminnkun rifabutins frá hefðbundnum skammti af 300 mg/sólarhring (þ.e. rifabutin 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring) og auknu eftirliti með aukaverkunum tengdum rifabutini hjá sjúklingum sem fá samhliða darunavir ásamt ritonaviri. Ef upp koma vandamál sem tengjast öryggi ætti að hugleiða frekari lengingu skammtabíla fyrir rifabutin og/eða eftirlit með rifabutingildum. Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV sýktum sjúklingum. Byggt á upplýsingum um öryggi fyrir darunavir/ritonavir er ekki þörf á aðlögun skammta við þessa aukningu á útsetningu fyrir darunaviri sem verður þegar rifabutin er til staðar. Á grundvelli lyfjahvarfalíkans á þessi 75% skammtaminnkun einnig við ef sjúklingar fá rifabutin í öðrum skömmtum en 300 mg/sólarhring. Samhliða notkun darunavirs ásamt cobicistati og rifabutini er ekki ráðlögð.
KRABBAMEINSLYF		
Dasatinub Nilotinib Vinblastin Vincristin	Ekki rannsakað. Búið er við að örvað darunavir auki plasmabéttni hjá þessum krabbameinslyfjum. (CYP3A hömlun)	Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða örvuðu darunaviri sem getur leitt til aukinna aukaverkana sem

Everolimus Irinotecan		tengjast venjulega þessum lyfjum. Gæta skal varúðar þegar eitthvert þessara krabbameinslyfja er gefið samhliða örvuðu darunaviri. Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus eða irinotecans og örvaðs darunavirs.
SEFANDI LYF/GEÐROFSLYF		
Quetiapin	Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni þessa geðrofslyfs. (CYP3A hömlun)	Ekki má nota örvað darunavir samhliða quetiapini þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapini. Aukin þéttni quetiapins getur leitt til dás (sjá kafla 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni þessara geðrofslyfja. (CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hömlun)	Vera má að minnka þurfi skammt þessara lyfja ef þau eru gefin samhliða örvuðu darunaviri. Ekki má nota örvað darunavir samhliða lurasidoni, pimozidi eða sertindoli (sjá kafla 4.3).
β-BLOKKAR		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni þessara β-blokka. (CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs og β-blokka. Íhuga skal að minnka skammta β-blokkans.
KALSÍUMGANGALOKAR		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ekki rannsakað. Gera má ráð fyrir að örvað darunavir hækki plasmabéttni kalsíumgangaloka. CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða örvuðu darunaviri.
BARKSTERAR		
Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Fluticason: í klínískri rannsókn þar sem ritonavir 100 mg hylki voru gefin heilbrigðum einstaklingum tvisvar sinnum á sólarhring samhliða 50 µg af fluticason propionati í nef (4 sinnum á sólarhring) í 7 daga, jókst plasmabéttni fluticason propionats marktækt, en þéttni kortisóls minnkaði aftur á móti um u.þ.b. 86% (90% öryggisbil: 82-89%). Búast má við meiri áhrifum þegar fluticason er gefið með innöndun. Greint hefur verið frá altækum (systemic) barksteraáhrifum, þar með talið Cushings heilkenni og bælingu á nýrnahettum, hjá sjúklingum sem fá ritonavir og fluticason til innöndunar eða í nef. Áhrif mikillar altækrar útsetningar fyrir fluticasoni á plasmabéttni ritonavirs eru óþekkt. Aðrir barksterar: milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. Plasmabéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða örvuðu darunaviri, sem leiðir til lækkunar á sermisþéttni kortisóls.	Samhliða notkun örvaðs darunavirs og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættuna á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu. Samhliða notkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barstera. Íhuga skal notkun annarra barkstera sem eru síður háðir umbroti CYP3A, t.d. beclometason, einkum ef um langtímanotkun er að ræða.
Dexametason (til altækrar notkunar)	Ekki rannsakað. Dexametason getur minnkað plasmabéttni darunavirs.	Gæta skal varúðar við notkun dexametasons til altækrar

	(CYP3A virkjun)	(systemic) verkunar samhliða örvuðu darunaviri.
ENDOTHELIN VIÐTAKABLOKKAR		
Bosentan	Ekki rannsakað. Samhliða notkun bosentans og örvaðs darunavirs getur aukið plasmabéttni bosentans. Búast má við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (CYP3A virkjun)	Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Samhliða notkun darunavirs ásamt cobicistati og bosentani er ekki ráðlögð.
ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)		
NS3-4A próteasahemlar		
Elbasvir/grazoprevir	Örvað darunavir getur aukið útsetninguna fyrir grazopreviri. (CYP3A og OATP1B hömlun)	Ekki má nota örvað darunavir samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað darunavir aukið útsetningu fyrir glecapreviri og pibrentasviri. (P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/3 hömlun)	Ekki er mælt með samhliða notkun örvaðs darunavirs og glecaprevirs/pibrentasvirs.
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Ekki rannsakað. Búist er við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (CYP450 virkjun)	Ekki má nota örvað darunavir samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>) (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að útsetning fyrir darunaviri (og einnig fyrir ritonaviri) aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Hvetjandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR		
Lovastatin Simvastatin	Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða örvuðu darunaviri. (CYP3A hömlun)	Hækkuð plasmabéttni lovastatins og simvastatins getur valdið vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Því má ekki nota örvað darunavir samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).
Atorvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	atorvastatin AUC ↑ 3-4 falt atorvastatin C _{min} ↑ ~5,5-10 falt atorvastatin C _{max} ↑ ~2 falt #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω með darunaviri/cobicistati 800/150 mg	Þegar nota þarf atorvastatin samhliða örvuðu darunaviri er mælt með því að hefja meðferðina með 10 mg skammti af atorvastatini einu sinni á sólarhring. Auka má skammt atorvastatins smám saman, í samræmi við klíniska svörun.
Pravastatin 40 mg stakur skammtur	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] allt að 5 föld aukning sást hjá litlum undirhópi	Þegar nota þarf pravastatin og örvað darunavir er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulegum skammti pravastatins og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst, samtímis því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
Rosuvastatin	rosuvastatin AUC ↑ 48%	Þegar nota þarf rosuvastatin og

10 mg einu sinni á sólarhring	rosuvastatin C_{max} ↑ 144% samkvæmt birtum niðurstöðum með darunaviri/ritonaviri rosuvastatin AUC ↑ 93% [§] rosuvastatin C_{max} ↑ 277% [§] rosuvastatin C_{min} ND [§] [§] með darunaviri/cobicistati 800/150 mg	örvað darunavir er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulegum skammti rosuvastatins og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst, samtímis því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
ÖNNUR BLÓÐFITULÆKKANDI LYF		
Lomitapid	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að örvað darunavir auki útsetningu fyrir lomitapidi við samhliðagjöf. (CYP3A hömlun)	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).
H₂-VIÐTAKABLOKKAR		
Ranitidin 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C_{min} ↔ [#] darunavir C_{max} ↔	Nota má örvað darunavir samhliða H ₂ -viðtakablokkum án þess að breyta þurfi skömmtum.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ekki rannsakað. Útsetning fyrir þessum ónæmisbælandi lyfjum eykst við samhliða notkun með örvuðu darunaviri. (CYP3A hömlun)	Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þétni ónæmisbælandi lyfsins. Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus og örvaðs darunavirs.
BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF		
Salmeterol	Ekki rannsakað. Samhliða notkun salmeterols og örvaðs darunavirs getur aukið plasmáþétni salmeterols.	Ekki er mælt með notkun salmeterols samhliða örvuðu darunaviri. Samsetningin getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum salmeterols á hjarta og æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og gúlshraðtaki.
VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF / MEÐFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA		
Metadon einstaklingsbundinn skammtur frá 55 mg til 150 mg einu sinni á sólarhring	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C_{min} ↓ 15% R(-) metadon C_{max} ↓ 24% darunavir/cobicistat getur aftur á móti aukið plasmáþétni metadons (sjá SmPC fyrir cobicistat).	Ekki er þörf á að stilla skammt metadons af þegar samhliða notkun með örvuðu darunaviri hefst. Hins vegar gæti verið þörf á að aðlaga skammtinn af metadoni þegar lyfin eru gefin samhliða í lengri tíma. Því er mælt með klínísku eftirliti vegna þess að hugsanlega þarf að stilla viðhaldsmeðferð af hjá sumum sjúklingum.
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg -16/4 mg einu sinni á sólarhring	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} ↔	Ekki hefur verið sýnt fram á klínískt mikilvægi hækkunar lyfjahvarfafræðilegra breyta fyrir norbuprenorphin. Hugsanlega er ekki þörf á skammtabreytingum fyrir buprenorphin þegar það er gefið samhliða örvuðu darunaviri en mælt er með nánu klínísku eftirliti m.t.t. einkenna ópíóíðeitrunar.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað darunavir aukið plasmáþétni þessara verkjalyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara verkjalyfja.
GETNADARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN		
Drospirenon/etinylestradiol	drospirenon AUC ↑ 58% ^ε	Þegar darunavir er gefið samhliða

(3 mg/0,02 mg einu sinni á sólarhring)	drospirenón $C_{\min}$ ND ^ε drospirenón $C_{\max}$ ↑ 15% ^ε etinylestradiól AUC ↓ 30% ^ε etinylestradiól $C_{\min}$ ND ^ε etinylestradiól $C_{\max}$ ↓ 14% ^ε ^ε með darunaviri/cobicistati	lyfjum sem innihalda drospirenón, er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.
Etinylestradiól Norethindron 35 µg/1 mg einu sinni á sólarhring	etinylestradiól AUC ↓ 44% ^β etinylestradiól $C_{\min}$ ↓ 62% ^β etinylestradiól $C_{\max}$ ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron $C_{\min}$ ↓ 30% ^β noretindron $C_{\max}$ ↔ ^β ^β með darunaviri/ritonaviri	Mælt er með annarri eða viðbótar-getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf sem innihalda estrogen eru notuð samhliða örvuðu darunaviri. Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts.
ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI		
Naloxegól	Ekki rannsakað.	Ekki má nota örvað darunavir samhliða naloxególi.
FOSFÓDÍESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR		
Til meðhöndlunar á rístruflunum Avanafíl Sildenafil Tadalafíl Vardenafíl	Í milliverkanarannsókn [#] kom fram sambærileg altæk (systemic) útsetning fyrir sildenafili eftir inntöku staks 100 mg skammts af sildenafili og eftir inntöku staks 25 mg skammts af sildenafili samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.	Ekki má nota avanafíl samhliða örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun annarra PDE-5 hmlar, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða örvuðu darunaviri. Ef við á að nota örvað darunavir samhliða sildenafili, vardenafíli eða tadalafíli, er mælt með notkun staks skammts sildenafilis sem ekki er stærri en 25 mg á 48 klst., staks skammts vardenafíls sem ekki er stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða staks skammts af tadalafíli sem ekki er stærri en 10 mg á 72 klst.
Til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi Sildenafil Tadalafíl	Ekki rannsakað. Samhliða notkun sildenafilis eða tadalafíls, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, og örvaðs darunavirs getur aukið plasmabéttni sildenafilis eða tadalafíls. (CYP3A hömlun)	Ekki hefur verið sýnt fram á öruggan og virkan skammt af sildenafili, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi samhliða örvuðu darunaviri. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum tengdum sildenafili (þ.m.t. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi ris og yfirlið). Þess vegna má ekki nota sildenafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota tadalafíl, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu darunaviri.
PRÓTÓNPUMPUHEMLAR		
Omeprazol 20 mg einu sinni á sólarhring	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir $C_{\min}$ ↔ [#] darunavir $C_{\max}$ ↔	Nota má örvað darunavir samhliða prótónupumpuhemlum, án þess að breyta þurfi skömmtum.
RÓANDI LYF /SVEFNLYF		
Buspíron Clorazepat Díazepam Estazolam Flurazepam Mídalazolam (gefið með	Ekki rannsakað. Róandi lyf/svefnlyf umbrotna mikið fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða notkun með örvuðu darunaviri getur haft í för með sér mikið aukna þéttni þessara lyfja.	Mælt er með klínísku eftirliti við notkun örvaðs darunavirs samhliða þessum róandi lyfjum/svefnlyfjum og íhuga skal að minnka skammt róandi lyfjanna/svefnlyfjanna.

inndælingu) Zolpidem	Ef midazolam, gefið með inndælingu, er notað samhliða örvuðu darunaviri getur það haft í för með sér mikið aukna þéttni þessa benzodiazepins. Upplýsingar um samhliða notkun midazolams sem gefið er með inndælingu og annarra próteasahemla benda til þess að plasmabéttni midazolams geti hugsanlega aukist 3-4 falt.	Ef midazolam sem gefið er með inndælingu er notað samhliða örvuðu darunaviri skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira en einn skammtur af midazolami.
Midazolam (til inntöku) Triazolam		Ekki má nota örvað darunavir samhliða triazolami eða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3).
MEÐFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI		
Dapoxetin	Ekki rannsakað.	Ekki má nota örvað darunavir samhliða dapoxetini.
ÞVAGFÆRALYF		
Fesoterodín Solifenacín	Ekki rannsakað.	Gæta skal varúðar við notkun. Fylgjast skal með aukaverkunum af völdum fesoterodíns eða solifenacíns og nauðsynlegt getur verið að draga úr skammti fesoterodíns eða solifenacíns.

Rannsóknir voru gerðar með skömmtun sem eru minni en ráðlagðir skammtar darunavirs eða með annarri skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 Skammtar).

† Verkun og öryggi við notkun darunavirs ásamt 100 mg af ritonaviri og einhverjum öðrum próteasahemli (t.d. (fos)amprenaviri og típranaviri) hafa ekki verið staðfest hjá HIV sjúklingum. Samkvæmt núgildandi meðferðarleiðbeiningum er meðferð með tveimur próteasahemlum yfirleitt ekki ráðlögð.

‡ Rannsókn var gerð með tenofovir disoproxil fumarati 300 mg einu sinni á sólarhring.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Meðganga

Þegar tekin er ákvörðun um notkun andretróveirulyfja við HIV sýkingu hjá þunguðum konum og þar af leiðandi að draga úr hættu á að HIV smit berist til nýburans, skal almennt hafa fyrir reglu að taka tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknunum og klínískrar reynslu af notkun hjá þunguðum konum.

Ekki hafa verið gerðar neinar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á áhrif á meðgöngu við notkun darunavirs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, skal einungis nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Meðferð með darunaviri/cobicistati 800/150 mg á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri (sjá kafla 5.2) sem getur tengst aukinni hættu á meðferðarþresti og aukinni hættu á smiti HIV sýkingar til barns. Ekki skal hefja meðferð með darunaviri/cobicistati á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með darunaviri/cobicistati stendur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort darunavir skilst út í brjóstamjól. Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á að darunavir skilst út í mjólk og við stóra skammta (1.000 mg/kg/sólarhring) komu fram eiturveirar hjá afkvæminu.

Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungabörnum á brjósti, skal ráðleggja konum að gefa ekki brjóst séu þær í meðferð með Darunavir Krka.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif darunavirs á frjósemi hjá mönnum. Engin áhrif komu fram á mökun eða frjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með darunaviri (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Darunavir ásamt cobicistati eða ritonaviri hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hefur verið greint frá sundli hjá sumum sjúklingum í meðferð með darunaviri, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum, og skal hafa það í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Á meðan klínísku þróunaráætlunin stóð yfir (N=2.613 sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð og hófu meðferð með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fundu 51,3% sjúklinga fyrir a.m.k. einni aukaverkun. Heildar meðallengd meðferðar þátttakenda var 95,3 vikur. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (spontaneous reports) eru niðurgangur, ógleði, útbrot, höfuðverkur og uppköst. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru bráð nýrnabilun, hjartadrep, heilkenni endurvirkjunar ónæmis, blóðflagnafæð, beindrep, niðurgangur, lifrabólga og hækkaður líkamshiti.

Í greiningu upplýsinga eftir 96 vikna meðferð var öryggi darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð svipað því sem sést með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð að undanskilinni ógleði sem var algengari hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð. Ógleðin var væg. Engar nýjar öryggisniðurstöður voru staðfestar í greiningu upplýsinga eftir 192 vikna meðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð, þar sem meðalmeðferðartími með darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring var 162,5 vikur.

Í fasa III klínísku rannsókninni GS-US-216-130 með darunaviri/cobicistati (N=313 einstaklingar sem höfðu eða höfðu ekki fengið meðferð áður), fundu 66,5% þátttakenda fyrir að minnsta kosti einni aukaverkun. Meðalmeðferðarlengd var 58,4 vikur. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru niðurgangur (28%), ógleði (23%) og útbrot (16%). Alvarlegar aukaverkanir eru sykursýki, (lyfja) ofnæmi, heilkenni endurvirkjunar ónæmis, útbrot og uppköst.

Upplýsingar um cobicistat má finna í samantekt á eiginleikum cobicistats.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir sem komu fram með darunaviri/ritonaviri í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

MedDRA flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	Aukaverkun
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	
sjaldgæfar	herpes simplex
<i>Blóð og eitlar</i>	
sjaldgæfar	blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð
mjög sjaldgæfar	aukinn fjöldi rauðkyrninga
<i>Ónæmiskerfi</i>	
sjaldgæfar	heilkenni endurvirkjunar ónæmis, (lyfja) ofnæmi
<i>Innkirtlar</i>	
sjaldgæfar	skjaldvakabrestur, hækkun á stýrihormóni skjaldkirtils í blóði
<i>Efnaskipti og næring</i>	
algengar	sykursýki, blóðþríglýseríðahækkun, blóðkólesterólhækkun, blóðfituhækkun
sjaldgæfar	þvagsýrugigt, lysterleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, þyngdaraukning, blóðsykurshækkun, insúlínviðnám, lækkun háþéttni fitupróteina (HDL), aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktat dehydrógenasa í blóði
<i>Geðræn vandamál</i>	
algengar	svefnleysi
sjaldgæfar	þunglyndi, vistarfirring, kvíði, svefntruflanir, óeðlilegir draumar, martraðir, minnkuð kynhvöt
mjög sjaldgæfar	ruglástand, skapsveiflur, eirðarleysi
<i>Taugakerfi</i>	
algengar	höfuðverkur, úttaugakvilli, sundl
sjaldgæfar	svefnhöfgi, náladofi, skert snertiskyn (hypoesthesia), truflað bragðskyn, athyglístruflanir, skert minni, svefnþrungi
mjög sjaldgæfar	yfirlið, krampar, bragðleysi, truflun á sveiflum í svefnfasa
<i>Augu</i>	
sjaldgæfar	aukin blóðsókn í augnslímhúð, augnþurrkur
mjög sjaldgæfar	sjóntruflanir
<i>Eyru og völungarhús</i>	
sjaldgæfar	svimi
<i>Hjarta</i>	
sjaldgæfar	hjartadrep, hjartaöng, lenging á QT-bili á hjartalínuriti, hraðtaktur
mjög sjaldgæfar	brátt hjartadrep, hægsláttur (sinus bradycardia), hjartsláttarónot
<i>Æðar</i>	
sjaldgæfar	háþrýstingur, roði
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>	
sjaldgæfar	mæði, hósti, blóðnasir, erting í hálsi
mjög sjaldgæfar	nefrennsli
<i>Meltingarferi</i>	
mjög algengar	niðurgangur
algengar	uppköst, ógleði, kviðverkur, hækkun amylasa í blóði, meltingartruflun, uppþemba, vindgangur
sjaldgæfar	brísbólga, magabólga, maga- og vélindabakflæði, munnangur, klígja, munnþurrkur, óþægindi í maga, hægðatregða, hækkun lípasa, ropi, truflun á tilfinningaskyni í

mjög sjaldgæfar	munni
	munnbólga, blóðuppköst, varabólga, varapurrkur, skán á tungu
<i>Lifur og gall</i>	
algengar	hækkun á alanín amínótransferasa
sjaldgæfar	lifrabólga, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), fitulifur, lifrarstækkun, hækkun transamínasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun gallrauða í blóði, hækkun alkalískos fosfatasa í blóði, hækkun gamma-glútamýltransferasa
<i>Húð og undirhúð</i>	
algengar	útbrot (þ.m.t. blettótt, dröfnuörðu-, örðu-, roðapots- og kláðaútbrot), kláði
sjaldgæfar	ofsabjúgur, almenn útbrot, ofnæmishúðbólga, ofsakláði, exem, roðapöt, ofsvitnun, nætursviti, hárlós, bólur, þurr húð, mislitun nagla
mjög sjaldgæfar	lyfjaútbrot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðapöt (erythema multiforme), húðbólga, flösuþúðbólga, húðvefjarskemmd, húðpurrkur
tíðni ekki þekkt	eitrunardreplos húðþekju, bráð, dreifð húðútbrot með vilsblöðrum
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
sjaldgæfar	vöðvaþrautir, beindrep, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, liðverkir, verkur í útlimum, beinþynning, hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði
mjög sjaldgæfar	stífleiki í stoðkerfi, liðbólga, stífleiki í liðum
<i>Nýru og þvagsfæri</i>	
sjaldgæfar	bráð nýrnabilun, nýrnabilun, nýrnasteinar, blóðkreatínínhækkun, prótein í þvagi, gallrauði í þvagi, þvaglátstregða, ósjálfráð þvaglát að nóttu, óeðlilega tíð þvaglát
mjög sjaldgæfar	minnkuð kreatínínúthreinsun í nýrum
mjög sjaldgæfar	nýrnakvilli af völdum kristalla [§]
<i>Æxlunarferi og brjóst</i>	
sjaldgæfar	ristruflanir, brjóstastækkun hjá körlum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
algengar	þróttleysi, þreyta
sjaldgæfar	hækkaður líkamshiti, brjóstverkur, bjúgur á útlimum, lasleiki, hitatilfinning, viðkvæmni, verkir
mjög sjaldgæfar	kuldahrollur, óeðlilegar tilfinningar, vefþurrkur

[§] aukaverkunin kom fram eftir markaðssetningu. Samkvæmt leiðbeiningum um Samantekt á eiginleikum lyfs (endurskoðuð útgáfa 2, september 2009) var tíðni þessarar aukaverkunar eftir markaðssetningu ákvörðuð með því að nota þrenningar-regluna (rule of 3).

Tafla 3. Aukaverkanir sem komu fram með darunaviri/cobicistati hjá fullorðnum sjúklingum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun
Tíðniflokkun	
<i>Ónæmiskerfi</i>	
algengar	(lyfja) ofnæmi
sjaldgæfar	heilkenni endurvirkjunar ónæmis

<i>Efnaskipti og næring</i>	
algengar	lystarleysi, sykursýki, blóðkólesterólhækkun, blóðþriglýseríðahækkun, blóðfituhækkun
<i>Geðræn vandamál</i>	
algengar	óeðlilegir draumar
<i>Taugakerfi</i>	
mjög algengar	höfuðverkur
<i>Meltingarfæri</i>	
mjög algengar	niðurgangur, ógleði
algengar	uppköst, kviðverkur, uppbemba, meltingartruflun, vindgangur, hækkuð gildi ensíma í brisi
sjaldgæfar	bráð brisbólga
<i>Lifur og gall</i>	
algengar	hækkuð gildi lifrarensíma
sjaldgæfar	lifrabólga*, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis)*
<i>Húð og undirhúð</i>	
mjög algengar	útbrot (þ.m.t. blettótt, dröfnuörðu-, örðu- og roðapotsútbrot, kláðaútbrot, almenn útbrot og ofnæmishúðbólga)
algengars	ofsabjúgur, kláði, ofsakláði
mjög sjaldgæfar	lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni
tíðni ekki þekkt	eitrunardreplos húðþekju, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum*
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Algengar	vöðvaþrautir
sjaldgæfar	beindrep
<i>Nýru og þvagsfæri</i>	
mjög sjaldgæfar	nýrnakvilli af völdum kristalla [§]
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	
sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
algengar	þreyta
sjaldgæfar	þróttleysi
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	
algengar	blóðkreatínínhækkun

* ekki hefur verið greint frá þessum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með darunaviri/cobicistati en þær hafa komið fram við meðferð með darunaviri/ritonaviri og gætu því einnig komið fram með darunaviri/cobicistati.

[§] aukaverkunin kom fram eftir markaðssetningu. Samkvæmt leiðbeiningum um Samantekt á eiginleikum lyfs (endurskoðuð útgáfa 2, september 2009) var tíðni þessarar aukaverkunar eftir markaðssetningu ákvörðuð með því að nota þrenningar-regluna (rule of 3).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Útbrot

Í klínískum rannsóknum voru útbrot að mestu væg eða í meðallagi mikil og komu oft fram á fyrstu fjórum vikum meðferðar en hjöðnuðu við áframhaldandi lyfjagjöf. Ef alvarleg húðviðbrögð koma fram, sjá varnaðarorð í kafla 4.4. Í einarma rannsókn á 800 mg darunaviri einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg cobicistati einu sinni á sólarhring og öðrum andretróveirulyfjum hættu 2,2% sjúklinga meðferð vegna útbrot.

Í klínískum rannsóknum á raltegraviri hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð komu útbrot, óháð orsök, oftast fram við meðferð sem innihélt darunavir/ritonavir + raltegravir samanborið við meðferðir sem innihéldu darunavir/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án darunavirs/ritonavirs. Tíðni útbrot sem rannsakendur töldu vera lyfjatengd var svipuð. Tíðni útbrot (af öllum orsökum), leiðrétt fyrir

útsetningu, var 10,9 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir + raltegravir, 4,2 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir án raltegravirs og 3,8 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án darunavirs og tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir + raltegravir, 1,1 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir án raltegravirs og 2,3 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án darunavirs. Útbrotin sem komu fram í klínískum rannsóknum voru væg til í meðallagi alvarleg og leiddu ekki til þess að meðferð var stöðvuð (sjá kafla 4.4).

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andreróveirumeðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Vandamál í stoðkerfi

Greint hefur verið frá auknum kreatínfosfókínasa (CPK), vöðvaverkjum, vöðvaþrota og mjög sjaldan rákvöðvalýsu við notkun próteasahemla, einkum í samsetningum með núkelósíð bakritahemlum.

Greint hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andreróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Heilkenni endurvirkjunar ónæmis

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andreróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hins vegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Blæðingar hjá sjúklingum með dreyrasyki

Greint hefur verið frá auknum sjálfsprottum blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki sem eru í meðferð með andreróveiru próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

Börn

Mat á öryggi darunavirs ásamt ritonaviri hjá börnum er byggt á greiningu gagna um öryggi, eftir 48 vikur, úr þremur fasa II rannsóknum. Eftirfarandi sjúklingahópar voru metnir (sjá kafla 5.1):

- 80 börn með HIV-1 sýkingu, sem höfðu áður fengið andreróveirumeðferð, á aldrinum 6 til 17 ára sem vógu a.m.k. 20 kg, sem fengu darunavir töflur, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andreróveirulyfjum.
- 21 barn með HIV-1 sýkingu, sem hafði áður fengið andreróveirumeðferð, á aldrinum 3 til < 6 ára sem vóg 10 kg til < 20 kg (16 þátttakendur á bilinu 15 til < 20 kg), sem fékk darunavir mixtúru, dreifu, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andreróveirulyfjum.
- 12 börn með HIV-1 sýkingu, sem ekki höfðu áður fengið andreróveirumeðferð, á aldrinum 12 til 17 ára og vógu a.m.k. 40 kg, sem fengu darunavir töflur, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andreróveirulyfjum (sjá kafla 5.1).

Almennt var öryggið hjá þessum börnum svipað og sást hjá fullorðnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veiru

Meðal 1.968 sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð, sem fengu darunavir ásamt ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, voru 236 sjúklingar sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B eða C. Sjúklingar sem einnig voru sýktir af lifrabólgu voru líklegri til að vera með eða fá hækkun á lifrartransaminösum en þeir sem ekki voru sýktir af lifrabólguveiru (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Reynsla af bráðri ofskömmtun með darunaviri, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum, hjá mönnum er takmörkuð. Heilbrigðir sjálfboðaliðar hafa fengið allt að 3 200 mg staka skammta af darunaviri einu sér, í lausn til inntöku og allt að 1 600 mg af darunaviri í samsetningu með ritonaviri, í töfluformi, án óæskilegra einkenna.

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmtun með darunaviri. Meðferð við ofskömmtun með darunaviri byggist á almennri stuðningsmeðferð, þar með talið eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins.

Vegna þess að darunavir er mikið próteinbundið er ólíklegt að skilun komi að gagni við að fjarlægja virka efnið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), próteasahemlar, ATC-flokkur: J05AE10.

Verkunarháttur

Darunavir hamlar tvíliðumyndun og hvetjandi virkni HIV-1 próteasa ($K_D = 4,5 \times 10^{-12}$ M). Það hindrar með sértækum hætti klofnun HIV umritaðra Gag-Pol fjölpróteina í veirusýktum frumum, og kemur þannig í veg fyrir myndun þroskaðra veiruagna sem geta sýkt aðrar frumur.

Veirueyðandi verkun *in vitro*

Darunavir er virkt gegn rannsóknarstofustofnum og klínískum stofnum HIV-1 og rannsóknarstofustofnum HIV-2 í bráðsýktum T-frumulínum, einkjarna frumum úr útæðablóði manna og einkjörnungum/átfrumum úr mönnum, með miðgildi EC_{50} á bilinu 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir hefur veirueyðandi verkun *in vitro* gegn breiðum flokki HIV-1 úr hópi M (A, B, C, D, E, F, G) og upprunalegum stofnum úr hópi O, með EC_{50} gildi á bilinu frá < 0,1 til 4,3 nM.

Þessi EC_{50} gildi eru vel undir þétnibilinu 87 μ M til > 100 μ M, sem hefur eiturveirverkanir á 50% frumna.

Ónæmi

In vitro val á darunavir-ónæmum veirum af villigerð HIV-1 tók langan tíma (> 3 ár). Veirurnar sem voru valdar gátu ekki fjölgað sér ef þétni darunavirs fór yfir 400 nM. Veirur sem valdar voru við þessi skilyrði og sýndu minnkað næmi fyrir darunaviri (á bilinu: 23-50 falt) innihéldu 2 til 4 amínósýru útskiptingar (substitutions) í próteasageninu. Ekki var hægt að skýra minnkað næmi veira fyrir darunaviri í valrannsókninni með þessum próteasa stökkbreytingum.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum um sjúklinga sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð (*TITAN* rannsókninni og heildargreiningu (pooled analyses) niðurstaðna úr *POWER* 1, 2 og 3 og *DUET* 1 og 2 rannsóknum) sýndu að veirusvörun við darunaviri, sem gefið var ásamt lágum skammti af ritonaviri, minnkaði þegar þrjár eða fleiri darunavir RAM stökkbreytingar (V11I, V32I, L33F, 147V, 150V, 154L eða M, T74P, L76V, 184V og L89V) voru til staðar í upphafi eða ef þær komu fram á meðferðartímanum.

Aukin margföldun (fold change) darunavirs frá upphafi á EC_{50} (FC) var tengd minnkaðri veirusvörun. Neðri og efri klínísk mörk voru 10 og 40. Stofnar með $FC \leq 10$ í upphafi eru næmir, stofnar með $FC > 10$ til 40 hafa minna næmi, stofnar með $FC > 40$ eru ónæmir (sjá „Klínískar niðurstöður“).

Veirur, sem einangraðar voru úr sjúklingum á meðferð með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem urðu fyrir veirufraðilegum meðferðarbresti þar sem veirumagn jókst á ný (by rebound), sem voru næmar fyrir tipranaviri í upphafi voru í langflestum tilvikum enn næmar fyrir tipranaviri eftir meðferðarlok.

Lægsta tíðni þróunar ónæmis HIV veiru sást hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð og voru í fyrsta sinn meðhöndlaðir með darunaviri ásamt öðrum andretróveirulyfjum.

Taflan hér fyrir neðan sýnir þróun HIV-1 próteasa stökkbreytinga og minnkað næmi fyrir próteasahemlum hjá sjúklingum með veirufraðilegan meðferðarbrest við endapunkt í *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN* rannsóknunum.

Tafla 4. Þróun HIV-1 próteasa stökkbreytinga og minnkað næmi fyrir próteasahemlum hjá sjúklingum með veirufraðilegan meðferðarbrest við endapunkt í *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN* rannsóknunum

	ARTEMIS Vika 192	ODIN Vika 48		TITAN Vika 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring N=298
Heildarfjöldi með veirufraðilegan meðferðarbrest ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Þátttakendur með veiruaukningu á ný	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Þátttakendur sem meðferðin verkaði aldrei á	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Fjöldi sjúklinga með veirufraðilegan meðferðarbrest og paraðar upphafs/endapunkts arfgerðir, með stökkbreytingar við ^b endapunkt, n/N				
Frumkomnar (meiriháttar) próteasahemla stökkbreytingar	0/43	1/60	0/42	6/28
Próteasahemla RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Fjöldi sjúklinga með veirufraðilegan meðferðarbrest og paraðar upphafs/endapunkts svipgerðir, sem sýna minnkað næmi fyrir próteasahemlum við endapunkt samanborið við upphafsgildi, n/N				
Próteasahemlar				
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 algrím, sem útilokar meðferðarrest sem er ekki vegna veirumagnsaukningar á grundvelli HIV-1 RNA < 50 eintök/ml, nema fyrir TITAN (HIV-1 RNA < 400 eintök/ml).

^b IAS-USA listar

Krossónæmi

Darunavir FC var lægra en 10 hjá 90% af 3 309 klínískum stofnum sem eru ónæmir fyrir amprenaviri, atazanaviri, indinaviri, lopinaviri, nelfinaviri, ritonaviri, saquinaviri og/eða tipranaviri, sem sýnir að veirur sem eru ónæmar fyrir flestum próteasahemlum haldast næmar fyrir darunaviri.

Ekki var greint frá krossónæmi við aðra próteasahemla í tilvikum meðferðarrests vegna veirumagnsaukningar í *ARTEMIS* rannsókninni. Ekki var greint frá krossónæmi við aðra HIV-próteasahemla í tilvikum meðferðarrests vegna veirumagnsaukningar í GS-US-216-130 rannsókninni.

Klínískar niðurstöður

Jákvæð áhrif cobicistats á lyfjahvörf darunavirs voru metin í fasa I rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 800 mg af darunaviri annaðhvort ásamt 150 mg af cobicistati eða 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring. Lyfjahvarfabreytur darunavirs við jafnvægi voru sambærilegar hvort sem cobicistat eða ritonavir var notað til örvunar. Upplýsingar um cobicistat má finna í samantekt á eiginleikum cobicistats.

Fullorðnir sjúklingar

Verkun darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring, ásamt 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður með andretróveirulyfjum
Staðfesting á verkun darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring byggist á greiningunum á upplýsingum eftir 192 vikna meðferð í slembiröðuðu, opnu fasa III samanburðarrannsókninni *ARTEMIS* hjá sjúklingum með HIV-1 sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum þar sem borið er saman darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring og lopinavir/ritonavir 800/200 mg á sólarhring (gefið eftir meðferðaráætlun tvisvar sinnum á sólarhring eða einu sinni á sólarhring). Báðir armar rannsóknarinnar notuðu staðlaða bakgrunnsmeðferð (fixed background regimen) sem samanstóð af tenofovir disoproxil fumarati 300 mg einu sinni á sólarhring og emtricitabini 200 mg einu sinni á sólarhring.

Taflan hér á eftir sýnir upplýsingar um verkun samkvæmt greiningu á upplýsingum eftir 48 vikna og 96 vikna meðferð í *ARTEMIS* rannsókninni:

Tafla 5. Gögn um verkun samkvæmt greiningu eftir 48 vikna og 96 vikna meðferð í *ARTEMIS* rannsókninni

ARTEMIS						
	Vika 48 ^a			Vika 96 ^b		
<i>Niðurstöður</i>	darunavir/ ritonavir 800/100 m g einu sinni á sólarhring N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 m g á sólarhring N=346	Munur milli meðferð a (95% CI fyrir mun)	darunavir/ ritonavir 800/100 m g einu sinni á sólarhring N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 m g á sólarhring N=346	Munur milli meðferð a (95% CI fyrir mun)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^c Allir sjúklingar	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
Upphafsgildi HIV-RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 1,0) ^d

Upphafsgildi HIV-RNA $\geq 100,000$	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Upphafsgildi CD4+ frumutalningar < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Upphafsgildi CD4+ frumutalningar ≥ 200	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
Breyting á miðgildi CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi ($\times 10^6/l$) ^e	137	141		171	188	

^a Upplýsingar byggjast á greiningu eftir 48 vikur.

^b Upplýsingar byggjast á greiningu eftir 96 vikur.

^c Gildi samkvæmt TLOVR algrími.

^d Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar.

^e Það reiknast sem meðferðarrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni: breyting reiknast sem 0 hjá þeim sem hafa hætt fyrir rannsóknarlok.

Sýnt var fram á sambærilega veirusvörun (non-inferiority) af darunavir/ritonavir meðferðinni, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með plasma HIV-1 RNA gildi < 50 eintök/ml (ákvarðað var fyrirfram að mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) væru 12%), bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations) í greiningu á upplýsingum eftir 48 vikna meðferð. Þessar niðurstöður voru staðfestar í greiningu á upplýsingum eftir 96 vikna meðferð í ARTEMIS rannsókninni. Þessar niðurstöður héldust í allt að 192 vikur í meðferð í ARTEMIS rannsókninni.

Verkun darunavirs 800 mg einu sinni á sólarhring, ásamt 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum

ODIN er slembiröðuð, opin, fasa III rannsókn þar sem darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, sem við rannsókn á arfgerðarónæmi við skimun voru ekki með darunavir RAM stökkbreytingar (þ.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) og HIV-1 RNA > 1 000 eintök/ml.

Greining á verkun grundvallast á 48 vikna meðferð (sjá töflu hér fyrir neðan). Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstóð af ≥ 2 núkleósíð bakritahemlum (NRTI).

Tafla 6. Gögn um verkun í ODIN rannsókninni.

ODIN			
Niðurstöður	Darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á dag + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á dag + OBR N=296	Munur milli meðferða (95% öryggismörk fyrir mun)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Upphafsgildi HIV-1 RNA (eintök/ml) < 100.000 ≥ 100.000	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Upphafsgildi CD4+ frumutalningar ($\times 10^6/l$) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)

HIV-1 setraðarþyrping	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tegund B	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tegund AE	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Tegund C	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Aðrar ^c			
Meðalbreyting frá upphafsgildi CD4+ frumutalningar (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrími

^b Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar

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

^d Munur á meðaltali

^e Síðasta mat sem fór fram

Í viku 48 var sýnt fram á að veirusvörun, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með plasma HIV-1 RNA gildi < 50 eintök/ml, með darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring, var sambærileg (non-inferiority) (ákvarðað var fyrirfram að mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) væru 12%) samanborið við darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations).

Darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring á ekki að nota hjá sjúklingum sem áður hafa fengið andretróveirumeðferð ef þeir eru með eina eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónáemi (DRV-RAM) eða HIV-1 RNA ≥ 100 000 eintök/ml eða CD4+ frumutalningu < 100 frumur x 10⁶/l (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirleggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar en B.

Börn

Börn sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 12 til <18 ára og sem vega a.m.k. 40 kg

DIONE er opin, fasa II rannsókn þar sem lagt er mat á lyfjahvörf, öryggi, þolanleika og verkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, hjá 12 börnum með HIV-1 sýkingu sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 12 til yngri en 18 ára og sem vega a.m.k. 40 kg. Þessir sjúklingar fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyffjum. Veirusvörun var skilgreind sem lækkun á HIV-1 RNA veirumagni í plasma um a.m.k. 1,0 log₁₀ miðað við upphafsgildi.

Tafla 7. Gögn um verkun í DIONE rannsókninni.

DIONE	
Niðurstöður í viku 48	darunavir/ritonavir N=12
HIV-1 RNA <50 eintök/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ breyting í prósentum frá upphafsgildi ^b	14
Meðalbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafsgildi ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ lækkun á veirumagni í plasma frá upphafsgildi	100%

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrími.

^b Það reiknast sem meðferðarrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni (NC=F): breyting reiknast sem 0 hjá þeim sem hafa hætt fyrir rannsóknarlok.

Varðandi frekari klínískar niðurstöður um fullorðna sjúklinga og börn sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Darunavir Krka 600 mg töflur.

Meðganga og eftir fæðingu

Darunavir/ritonavir (600/100 mg tvisvar á sólarhring eða 800/100 mg einu sinni á sólarhring) samhliða bakgrunnsmeðferð var metið í klínískri rannsókn sem náði til 36 þungaðra kvenna (18 í hvorum hópi) á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu. Veirufræðileg svörun viðhélst hjá báðum hópunum allt rannsóknartímabilið. Ekkert smit frá móður til barns kom fram hjá börnum 31 móður sem voru áfram á andretróveirumeðferð fram yfir fæðingu. Engar nýjar klínískar upplýsingar sem skipta máli og varða öryggi komu fram samanbætt við þekktar upplýsingar um öryggi darunavirs/ritonavirs hjá HIV-1 sýktum fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð darunavirs, gefið samhliða cobicistati eða ritonaviri, hafa verið metin hjá heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum og í HIV-1 sýktum sjúklingum. Útsetning fyrir darunaviri var meiri hjá HIV-1 sýktum sjúklingum en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hægt er að skýra aukna útsetningu fyrir darunaviri hjá HIV-1 sýktum sjúklingum samanbætt við heilbrigða einstaklinga með hærri þéttni α_1 -sýruglýkópróteins (AAG) hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem veldur því að meira darunavir binst við AAG í plasma og þar af leiðandi eykst þéttni þess í plasma.

Darunavir umbrotar að mestu fyrir tilstilli CYP3A. Cobicistat og ritonavir hamla CYP3A og eykur þannig umtalsvert plasmabéttni darunavirs.

Upplýsingar um lyfjahlvörð cobicistats má finna í samantekt á eiginleikum cobicistats.

Frásög

Darunavir frásogaðist hratt eftir inntöku. Hámarksþéttni darunavirs í plasma, ef lágur skammtur af ritonaviri er til staðar, næst yfirleitt innan 2,5-4,0 klst.

Heildaraðgengi eftir inntöku staks 600 mg skammts af darunaviri einu sér var um það bil 37% og jókst í um það bil 82% ef það var tekið með 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Heildaráhrif ritonavirs á lyfjahlvörðin var um það bil 14 föld aukning altækrar útsetningar fyrir darunaviri þegar stakur 600 mg skammtur af darunaviri var gefinn til inntöku ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Þegar lyfið er gefið án matar er hlutfallslegt aðgengi darunavirs, tekið samhliða cobicistati eða lágu skammti af ritonaviri, lægra en þegar það er tekið með mat. Því skal taka darunavir töflur ásamt cobicistati eða ritonaviri og með mat. Tegund matar hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir darunaviri.

Dreifing

Darunavir er um það bil 95% bundið plasmapróteinum. Darunavir binst aðallega við α_1 -sýruglýkóprótein í plasma.

Eftir gjöf í bláæð er dreifingarrúmmál darunavirs eins sér $88,1 \pm 59,0$ l (meðaltal $\pm$ staðalfrávik) og jókst í $131 \pm 49,9$ l (meðaltal $\pm$ staðalfrávik) þegar 100 mg af ritonaviri voru gefin tvisvar sinnum á sólarhring.

Umbrot

In vitro rannsóknir á lifrarfrymisneti (microsomes) manna (HLM) benda til þess að darunavir verði aðallega fyrir oxunarumbrotum. Darunavir umbrotar að mestu fyrir tilstilli CYP kerfisins í lifur og nær eingöngu með isoensíminu CYP3A4. 14 C-darunavir rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að meirihluti geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af darunaviri ásamt ritonaviri, var vegna virka efnisins á óbreyttu formi. Að minnsta kosti 3 umbrotsefni af völdum oxunar hafa fundist hjá mönnum og öll sýndu þau verkun sem var að minnsta kosti 10 falt minni en verkun darunavirs gegn villigerð HIV.

Brotthvarf

Eftir 400/100 mg skammt af ^{14}C -darunaviri ásamt ritonaviri, komu um það bil 79,5% af gefnum skammti af ^{14}C -darunaviri fram í hægðum og um það bil 13,9% í þvagi. Darunavir á óbreyttu formi var um það bil 41,2% af gefnum skammti í hægðum og 7,7% af gefnum skammti í þvagi. Loka helmingunartími darunavirs var um það bil 15 klst. Þegar það var gefið samhliða ritonaviri. Úthreinsun darunavirs eins sér (150 mg) eftir gjöf í bláæð var 32,8 l/klst. og 5,9 l/klst. ef lítill skammtur af ritonaviri var gefinn samhliða.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið tvisvar á sólarhring, hjá 74 börnum á aldrinum 6 til 17 ára sem vógu a.m.k. 20 kg og höfðu áður fengið meðferð, sýndu að gefnir skammtar darunavirs/ritonavirs sem voru byggðir á líkamsþyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið tvisvar á sólarhring, hjá 14 börnum á aldrinum 3 til < 6 ára sem vógu a.m.k. 15 kg til < 20 kg og höfðu áður fengið meðferð, sýndu að skammtar miðaðir við þyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið einu sinni á sólarhring, hjá 12 börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vógu a.m.k. 40 kg og höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð, sýndu að darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring leiddi til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring. Þess vegna má nota sama skammt einu sinni á sólarhring hjá unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vega a.m.k. 40 kg og hafa áður fengið meðferð en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavirónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6/\text{l}$ (sjá kafla 4.2).

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

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið einu sinni á sólarhring, hjá 10 börnum á aldrinum 3 til < 6 ára sem vógu a.m.k. 14 kg til < 20 kg og höfðu áður fengið meðferð, sýndu að skammtar miðaðir við þyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2). Auk þess staðfestir lyfjahlvarfahermilíkan af útsetningu fyrir darunaviri hjá börnum á aldrinum 3 til < 18 ára að útsetning fyrir darunaviri sem fram kom í klínískum rannsóknum á darunavir/ritonavir skömmtum einu sinni á sólarhring miðað við þyngd hjá börnum sem vógu a.m.k. 15 kg og höfðu annaðhvort fengið andretróveirumeðferð eða ekki en eru ekki með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6/\text{l}$ (sjá kafla 4.2).

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

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá HIV sýktum sjúklingum sýndi að ekki er marktækur munur á lyfjahlvörfum darunavirs eftir aldri (18-75 ára), þegar þau voru metin hjá HIV sýktum sjúklingum ($n=12$, aldur ≥ 65) (sjá kafla 4.4). Einungis takmarkaðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir vegna sjúklinga sem eru eldri en 65 ára.

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi fram á lítið eitt hærri útsetningu fyrir darunaviri (16,8%) hjá HIV sýktum konum samanborið við karla. Munurinn er ekki klínískt marktækur.

Skert nýrnastarfsemi

Niðurstöður úr rannsókn á þungajafnvægi (mass balance) með ^{14}C -darunaviri ásamt ritonaviri, sýndu að um það bil 7,7% af gefnum skammti darunavirs skiljast út í þvagi á óbreyttu formi.

Þó svo að darunavir hafi ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þá sýndu þýðisgreiningar á lyfjahvörfum ekki marktækan mun á lyfjahvörfum darunavirs hjá HIV sýktum sjúklingum með í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30-60 ml/mín., n=20) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot og brotthvarf darunavirs fer aðallega fram í lifrinni. Í fjölskammta rannsókn á darunaviri ásamt ritonaviri (600/100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring, var sýnt fram á að heildarplasmastyrkur darunavirs hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A, n=8) og í meðallagi (Child-Pugh flokkur B, n=8) skerta lifrarstarfsemi eru sambærileg við gildin hjá heilbrigðum einstaklingum. Samt sem áður var styrkur óbundins darunavirs u.þ.b. 55% (Child-Pugh flokkur A) hærri annars vegar og 100% (Child-Pugh flokkur B) hærri hins vegar. Klínískt mikilvægi þessarar hækkunar er ekki þekkt, því skal nota darunavir með varúð. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf darunavirs hafa ekki enn verið rannsökuð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Meðganga og eftir fæðingu

Útsetning fyrir heildar darunaviri og ritonaviri, eftir inntöku darunavirs/ritonavirs 600/100 mg tvisvar á sólarhring og darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð, var yfirleitt minni á meðgöngu samanborið við eftir fæðingu. Lyfjahvarfabreytur fyrir óbundið (þ.e. virkt) darunavir minnkuðu þó minna á meðgöngu miðað við eftir fæðingu vegna aukins hlutfalls óbundins darunavirs á meðgöngu samanborið við eftir fæðingu.

Tafla 7. Niðurstöður varðandi lyfjahvörf heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 600/100 mg tvisvar á sólarhring sem hluta af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu

Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)	Annar þriðjungur meðgöngu (n=12) ^a	Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=12)	Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC _{12 klst.} , ng.klst./ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C _{min} , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

^a n=11 fyrir AUC_{12 klst.}

Tafla 9. Niðurstöður varðandi lyfjahvörf heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluta af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu

Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)	Annar þriðjungur meðgöngu (n=17)	Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=15)	Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24 klst.} , ng.klst./ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C _{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Hjá konum sem fengu darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring á öðrum þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi C_{max}, AUC_{12 klst.} og C_{min} fyrir heildar darunavir hjá sama einstaklingi 28%, 26% og 26% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max} og AUC_{12 klst.} fyrir heildar darunavir 18% og 16% lægri og gildi C_{min} 2% hærri samanborið við eftir fæðingu.

Hjá konum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring á öðrum þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi C_{max}, AUC_{24 klst.} og C_{min} fyrir heildar darunavir hjá sama einstaklingi 33%, 31% og 30% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max}, AUC_{24 klst.} og C_{min} fyrir heildar darunavir 29%, 32% og 50% lægri, í sömu röð, samanborið

við eftir fæðingu.

Meðferð með darunaviri/cobicistati 800/150 mg einu sinni á sólarhring á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri. Hjá konum sem fá darunavir/cobicistat á öðrum þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi C_{max} , $AUC_{24\text{ klst.}}$ og C_{min} fyrir heildar darunavir hjá sama einstaklingi 49%, 56% og 92% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max} , $AUC_{24\text{ klst.}}$ og C_{min} fyrir heildar darunavir 37%, 50% og 89% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Hlutfall óbundins lyfs minnkaði einnig verulega, m.a. um 90% lækkun á C_{min} gildum. Meginástæða þessarar litlu útsetningar er umtalsverð minnkun á útsetningu fyrir cobicistati vegna meðgöngutengdrar ensímvirkjunar (sjá hér fyrir neðan).

Tafla 10. Niðurstöður varðandi lyfjahlvörf heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/cobicistats 800/150 mg einu sinni á sólarhring sem hluta af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu

Lyfjahlvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)	Annar þriðjungur meðgöngu (n=7)	Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=6)	Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24\text{ klst.}}$, ng.klst./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

Útsetningin fyrir cobicistati var minni á meðgöngu, sem hugsanlega leiðir til minni örvunar darunavirs en æskilegt er. Á öðrum þriðjungi meðgöngu voru C_{max} , $AUC_{24\text{ klst.}}$ og C_{min} fyrir cobicistat 50%, 63% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru C_{max} , $AUC_{24\text{ klst.}}$ og C_{min} fyrir cobicistat 27%, 49% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir á eiturverkunum við útsetningu sem nemur allt að klínískri útsetningu fyrir darunaviri einu sér í músum, rottum og hundum og í samsetningu með ritonaviri í rottum og hundum.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum og hundum, komu aðeins fram takmörkuð áhrif af völdum darunavir meðferðar. Í nagdýrum voru aðal marklíffærin skilgreind sem blóðfrumnamyndandi kerfið, blóðstorkukerfið, lifrin og skjaldkirtillinn. Fram kom breytileg en takmörkuð minnkun á mæligildum tengdum rauðum blóðkornum, ásamt aukningu á virkum PTT (partial thromboplastin time).

Breytingar komu fram í lifur (stækkun lifrabækjufurma, frymisbólumyndun, aukin lifrarendím) og skjaldkirtli (stækkun skjaldkirtils [follicular hypertrophy]). Hjá rottum komu fram lítið eitt aukin áhrif á mæligildi rauðra blóðkorna, lifur og skjaldkirtil og aukin tíðni bandvefsaukningar í Langerhans eyjunum í brisi (einungis hjá karlkyns rottum) þegar darunavir var notað ásamt ritonaviri, samanborið við meðferð með darunaviri einu sér. Ekki var greint frá neinum alvarlegum eiturverkunum eða marklíffærum í hundum við útsetningu sem jafngilti klínískri útsetningu við ráðlagða skammta.

Í rannsókn sem gerð var á rottum fækkaði gulbúum og hreiðrun mistókst oftast, við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður. Að öðru leyti komu ekki fram nein áhrif á mökun eða frjósemi við meðferð með darunaviri í skömmtum sem námu allt að 1.000 mg/kg/sólarhring og gildi útsetningar voru innan við ($AUC - 0,5$ falt) gildin í mönnum við klínískt ráðlagðan skammt. Upp að sömu skömmtum, kom ekki fram vansköpun í tengslum við notkun darunavirs hjá rottum og kaninum þegar það var notað eitt og sér, né heldur í músum þegar það var notað ásamt ritonaviri. Gildi útsetningar voru lægri en við ráðlagða klíníska skammta hjá mönnum. Í mati sem gert var á þroska rotta fyrir og eftir got olli darunavir, ásamt ritonaviri eða eitt sér, tímabundinni minnkun á þyngdaraukningu afkvæmisins meðan á mjólkurgjöf stóð og smávægileg seinkun varð á því að afkvæmin opnuðu augu og eyru. Darunavir, ásamt ritonaviri, olli fækkun á fjölda unga sem sýndu viðbragðssvörun (startle response) á 15. degi mjólkurgjafar og auknum ungadauda meðan á mjólkurgjöf stóð. Vera má að þessi áhrif séu afleiðing af

útsetningu unganna fyrir virka innihaldsefninu, sem þeir fá með mjólkinni, og/eða eiturverkunum á móðurina. Ekki komu fram nein áhrif af völdum darunavirs eins sér eða ásamt ritonaviri, eftir að mjólkurgjöf var hætt. Hjá ungum rottum sem fengu darunavir á allt að 23.-26. degi, kom fram aukin dánartíðni með krömpum hjá sumum dýrum. Á aldrinum 5 til 11 daga var útsetning í plasma, lifur og heila töluvert hærri en í fullorðnum rottum eftir sambærilega skammta, í mg/kg. Eftir dag 23 eftir got var útsetningin sambærileg og hjá fullorðnum rottum. Aukin útsetning var líklega, a.m.k. að hluta til, vegna þess að ensím sem taka þátt í umbroti lyfja eru óþroskuð í ungum dýrum. Ekki varð vart við meðferðartengdan dauða ungra rotta sem fengu 1.000 mg/kg skammta af darunaviri (einn skammtur) á degi 26 eftir got eða 500 mg/kg skammta (endurtekinn skammtur) frá degi 23 til 50 eftir got og útsetning og eiturvirkni voru sambærileg og hjá fullorðnum rottum.

Vegna óvissu um hversu fljótt blóð-heila þröskuldur og lifrarensím myndast á ekki að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, handa börnum yngri en 3 ára.

Krabbameinsvaldandi áhrif darunavirs sem var gefið í magaslöngu um munn var metið í músum og rottum að 104. viku. Daglegir skammtar af 150, 450 og 1.000 mg/kg voru gefnir músum og 50, 150 og 500 mg/kg skammtar voru gefnir rottum. Skammtaháð aukning nýgengis lifrarfrumukirtilæxla og krabbameina kom fram hjá karlkyns- og kvenkynsdýrum beggja tegunda. Skjaldkirtilsfrumuæxli komu fram hjá karlkyns rottum. Gjöf darunavirs olli ekki tölfraðilega marktækri hækkun nýgengis nokkurra annarra góðkynja eða illkynja æxla í músum eða rottum. Talið er að þau lifrarfrumu- og skjaldkirtilskrabbamein sem komu fram hjá nagdýrum hafi takmarkað gildi fyrir menn. Endurteknar gjafir darunavirs hjá rottum ollu virkjun á ensínum í lifrarfrymisögnum og auknu brotthvarfi skjaldkirtilshormóns, sem gerði rottur, en ekki menn, móttækilegar fyrir skjaldkirtilsæxlum. Við hæstu skammtana var magn darunavirs í útæðum (byggt á AUC) á milli 0,4 og 0,7 falt (mýs) og 0,7 og 1 falt (rottur) miðað við menn við ráðlagða meðferðarskammta.

Eftir gjöf darunavirs í 2 ár, þar sem magnið var minna en eða jafnt magni hjá mönnum, sáust breytingar á nýrum hjá músum (nýrnapiþrúskemmd) og rottum (langvinnur, framsækinn nýrnakvilli). Darunavir var ekki stökkbreytandi og hafði ekki eiturverkandi áhrif á erfðaeðni í samstæðu *in vitro* og *in vivo* rannsókna, þ.m.t. víxluð stökkbreyting í bakteríum (Ames), litningagalli í eitilfrumum úr mönnum og *in vivo* smákjarnapróf í músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Krospóvíðón
Hýdroxýprópýl sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Kísileraður örkristallaður sellulósi (örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða)
Magnesíum sterat (E470b)

Filmuhúð:

Pólý(vínýl alkóhól)
Makrógól
Títan tvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Gult járnóxið (E172) – á einungis við um 400 mg filmuhúðaðar töflur
Rautt járnóxið (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Geymsluskilyrði eftir fyrstu opnun glasið, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

400 mg filmuhúðaðar töflur:

Glas (HDPE), lokað með PP barnaöryggisloki með þurrkefni:

- 30 töflur: 1 glas með 30 filmuhúðum töflum.
- 60 töflur: 2 glös með 30 filmuhúðum töflum.
- 90 töflur: 3 glös með 30 filmuhúðum töflum.
- 180 töflur: 6 glös með 30 filmuhúðum töflum.

800 mg filmuhúðaðar töflur:

Glas (HDPE), lokað með PP barnaöryggisloki með þurrkefni:

- 30 töflur: 1 glas með 30 filmuhúðum töflum.
- 90 töflur: 3 glös með 30 filmuhúðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

400 mg filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/001

60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/002

90 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/003

180 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/004

800 mg filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/009

90 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. janúar 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Darunavir Krka 600 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af darunaviri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Appelsínubrúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, ígreiptar með S2 á annarri hliðinni. Töflustærð: 19,5 x 10 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Darunavir Krka, gefið ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er ætlað til samsettrar meðferðar með öðrum andretróveirulyfjum handa sjúklingum með HIV-1 veirusýkingu (sjá kafla 4.2).

Darunavir Krka 600 mg töflur má nota til þess að ná viðeigandi skammtastærð (sjá kafla 4.2):

- Til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum sjúklingum sem áður hafa fengið andretróveirumeðferð, m.a. þeir sem reynt hafa margar aðrar meðferðir.
- Til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá börnum 3 ára og eldri sem vega a.m.k. 15 kg.

Þegar ákveðið er að hefja meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, skal íhuga vel meðferðarsögu viðkomandi sjúklings og mynstur stökkbreytinga í tengslum við mismunandi lyf. Próf á arfgerð og svipgerð (ef þau liggja fyrir) og meðferðarsaga skulu höfð til hliðsjónar við notkun darunavirs (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðhöndlun HIV sýkingar skal hefja meðferðina. Eftir að meðferð með darunaviri hefst skal ráðleggja sjúklingum að breyta ekki skömmtum, lyfjaformi eða hætta meðferð án þess að ráðfæra sig við lækni.

Skammtar

Alltaf skal nota darunavir til inntöku, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Áður en meðferð með darunaviri hefst verður því að kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir ritonavir.

Ekki má tryggja eða mylja Darunavir Krka 600 mg filmuhúðaðar töflur. Þessi styrkleiki hentar ekki fyrir skammta sem eru minni en 600 mg. Ekki er hægt að gefa allar skammtastærðir fyrir börn með þessu lyfi. Aðrir töflustyrkleikar og önnur darunavir lyfjaform eru fáanleg.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð

Ráðlagður skammtur er 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring með mat. Nota má Darunavir Krka 600 mg töflur til að gefa skammtinn 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð

Varðandi skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir Darunavir Krka 400 mg og 800 mg töflur.

Börn sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð (3 til 17 ára og sem vega a.m.k. 15 kg)

Í töflunni hér fyrir neðan eru sýndir skammtar darunavirs og ritonavirs miðað við þyngd hjá börnum.

Tafla 1. Ráðlagðir skammtar af darunaviri og ritonaviri^a handa börnum sem ekki hafa áður fengið meðferð (3 til 17 ára)

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur (einu sinni á sólarhring með mat)
≥15 kg to <30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring
≥30 kg to <40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring
≥40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring

^a ritonavir mixtúra, lausn: 80 mg/ml

Börn sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð (3 til 17 ára og sem vega a.m.k. 15 kg)

Venjulega er ráðlagt að taka darunavir tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri með mat.

Nota má darunavir einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri, tekið með mat, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirulyf en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA <100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur x 10⁶/l.

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

Ráðlagður skammtur af darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, fyrir börn er byggður á líkamsþyngd og á ekki að vera hærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 800/100 mg einu sinni á sólarhring).

Tafla 2. Ráðlagðir skammtar af darunaviri og ritonaviri^a handa börnum sem hafa áður fengið meðferð (3 til 17 ára)

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur (einu sinni á sólarhring með mat)	Skammtur (tvisvar á sólarhring með mat)
≥15 kg–<30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring	375 mg darunavir/50 mg ritonavir tvisvar á sólarhring
≥30 kg–<40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring	450 mg darunavir/60 mg ritonavir tvisvar á sólarhring
≥40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring	600 mg darunavir/100 mg ritonavir tvisvar á sólarhring

^a ritonavir mixtúra, lausn: 80 mg/ml

Mælt er með prófun á HIV arfgerð hjá börnum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð. Hins vegar þegar prófun á HIV arfgerð er ekki möguleg er ráðlagður skammtur darunavirs/ritonavirs einu sinni á sólarhring fyrir börn sem ekki hafa áður fengið próteasahemil og tvisvar sinnum á sólarhring fyrir sjúklinga sem hafa áður fengið próteasahemil.

Ráðleggingar um hvernig bregðast skuli við þegar skammti hefur verið sleppt

Í þeim tilvikum sem ekki eru liðnar meira en 6 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt darunavir og/eða ritonavir, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan darunavir og ritonavir skammt með fæðu eins fljótt og hægt er. Ef þetta uppgötvast ekki fyrr en liðnar eru meira en 6 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt skammtinn, á sjúklingurinn að sleppa þeim skammti og fylgja síðan venjulegri skammtaáætlun.

Þessar leiðbeiningar byggjast á 15 klst. helmingunartíma darunavirs þegar ritonavir er til staðar og ráðlögðu bili milli skamta, sem er u.þ.b. 12 klst.

Ef sjúklingur kastar upp innan við 4 klst. eftir töku lyfsins skal taka annan skammt af darunaviri ásamt ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef sjúklingur kastar upp eftir 4 klst. eða lengri tíma eftir töku lyfsins er ekki þörf á að sjúklingurinn taki annan skammt af darunaviri ásamt ritonaviri fyrr en komið er að næsta skammti samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun handa þessum sjúklingum og þess vegna skal gæta varúðar við notkun darunavirs hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Darunavir umbrotar í lifur. Ekki eru ráðlagðar skammtabreytingar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), hins vegar skal gæta varúðar við notkun darunavirs hjá þessum sjúklingum. Ekki eru til lyfjahvarfafræðileg gögn fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Alvarlega skert lifrarstarfsemi gæti valdið aukinni útsetningu fyrir darunaviri og breyttu öryggi við notkun lyfsins. Því má ekki nota darunavir handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki má nota darunavir/ritonavir hjá börnum sem vega minna en 15 kg, þar sem skammtur fyrir þennan hóp hefur ekki verið áætlaður út frá nægjanlegum fjölda sjúklinga (sjá kafla 5.1). Ekki má nota darunavir/ritonavir hjá börnum yngri en 3 ára, vegna öryggis (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Skammtaáætlun fyrir darunavir og ritonavir eftir þyngd er sýnd í töflunum hér fyrir ofan.

Meðganga og eftir fæðingu

Ekki þarf að aðlaga skammt darunavirs/ritonavirs á meðgöngu og eftir fæðingu. Darunavir/ritonavir á eingöngu að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.2).

Lyfjagjöf

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka darunavir ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, innan 30 mínútna eftir lok máltíðar. Fæðutegund hefur engin áhrif á útsetningu fyrir darunaviri (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Samsett meðferð með rifampicini og darunaviri samhliða ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða samsettu lyfi sem inniheldur lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða náttúrulegum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

Notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða virkum efnum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og aukin plasmabéttni þeirra tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum atvikum. Þessi virku efni eru til dæmis:

- alfuzosin

- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- colchicin þegar það er notað hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.5)
- ergotafleiður (t.d. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metýlrgonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimoqid, quetiapín, sertindol (sjá kafla 4.5)
- triazolam, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu)
- sildenafil - þegar það er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (sjá kafla 4.5)
- ticagrelor (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ráðlagt er að meta reglulega veirusvörun. Ef veirusvörun er engin eða minnkuð skal gera næmispróf.

Alltaf skal gefa darunavir til inntöku ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, til að örva lyfjahvörf og í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.2). Því verður að fara yfir samantekt á eiginleikum ritonavirs eftir því sem við á, áður en meðferð með darunaviri hefst.

Stærri skammtur af ritonaviri en sá sem mælt er með í kafla 4.2 hafði ekki marktæk áhrif á þéttni darunavirs. Ekki er mælt með að breyta skammti ritonavirs.

Darunavir binst einkum við α_1 -sýruglýkóprótein. Próteinbindingin er háð þéttni sem bendir til mettnar bindingarinnar. Því er ekki unnt að útiloka að lyf sem eru mikið bundin α_1 -sýruglýkópróteini losni úr próteinbindingu (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð – gefið einu sinni á sólarhring

Darunavir í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð skal ekki nota handa sjúklingum sem eru með eina eða fleiri stökkbreytingu sem tengist darunavir ónáemi (DRV-RAMs) eða HIV-1 RNA ≥ 100.000 eintök/ml eða CD4+ frumufjöldi < 100 frumur $\times 10^6/l$ (sjá kafla 4.2). Samhliða meðferð ásamt bestu bakgrunnsmeðferð annarri en ≥ 2 nukleosíð-bakritahemlum (NRTIs) hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar (clades) en B (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki er mælt með notkun darunavirs fyrir börn yngri en 3 ára eða léttari en 15 kg (sjá kafla 4.2 og 5.3).

Meðganga

Darunavir/ritonavir á eingöngu að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta. Gæta skal varúðar hjá konum á meðgöngu við samhliða notkun annarra lyfja sem geta dregið enn frekar úr útsetningu fyrir darunaviri (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Aldraðir

Vegna þess að upplýsingar um notkun darunavirs handa sjúklingum 65 ára og eldri eru takmarkaðar, skal gæta varúðar við notkun darunavirs handa öldruðum sjúklingum, í ljósi aukinnar tíðni skertrar lifrarstarfsemi og samhliða sjúkdóma eða annarrar meðferðar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Alvarleg húðviðbrögð

Á meðan klíníská darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá alvarlegum húðviðbrögðum sem getur fylgt hiti og/eða hækkun transamínasa hjá 0,4% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) hefur verið greint frá DRESS (lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og altækum einkennum (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)) og Stevens-Johnson heilkenni og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eitrunardreplosi húðþekju og bráðum, dreifðum húðútbrotum með vilsblöðrum (exanthematous pustulosis). Hætta skal notkun darunavirs tafarlaust ef einkenni um alvarleg húðviðbrögð koma fram. Þetta geta m.a. verið, en ekki einskorðað við, veruleg útbrot eða útbrot sem fylgir hiti, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkir, blöðrur, sár í munni, tárubólga, lifrabólga og/eða eósinafíklafjöld.

Útbrot komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og sem voru á meðferð sem innihélt darunavir/ritonavir + raltegravir samanborið við sjúklinga sem fengu darunavir/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án darunavirs (sjá kafla 4.8).

Darunavir inniheldur súlfonamíðhóp. Gæta skal varúðar við notkun darunavirs handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir súlfonamíðum.

Lifrareitrun

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum lyfja (t.d. bráðri lifrabólgu, frumueyðandi lifrabólgu (cytolytic hepatitis)) við notkun darunavirs. Á meðan klíníská darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með darunaviri/ritonaviri. Sjúklingar með undirliggjandi vanstarfsemi lifrar, m.a. langvinna virka lifrabólgu B eða C, eru í aukinni hættu á að truflun verði á lifrarstarfsemi, m.a. á verulegum og hugsanlega banvænum aukaverkunum á lifur. Þegar sjúklingur er samtímis í andretróveirumeðferð við lifrabólgu B eða C skal leita upplýsinga í samantektum á eiginleikum þeirra lyfja sem viðkomandi notar.

Gera skal viðeigandi rannsóknastofuprófanir áður en meðferð með darunaviri/ritonaviri er hafin og sjúklingar skulu vera undir eftirliti meðan á meðferð stendur. Íhuga skal aukið eftirlit með AST/ALT hjá sjúklingum með undirliggjandi langvinna lifrabólgu, skorpulífur eða hjá sjúklingum sem eru með hækkun á transamínösum áður en meðferð hefst, sérstaklega á fyrstu mánuðum meðferðar með darunaviri/ritonaviri.

Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarstarfsemi, hvort sem hún hefur verið skert fyrir eður ei, (m.a. klínískt marktæk hækkun lifrarsníma og/eða einkenni eins og þreyta, lystarleysi, ógleði, gula, dökkt þvag, lifrareymsli, lifrarstækkun) hjá sjúklingum sem nota darunavir/ritonavir skal samstundis íhuga að rjúfa eða stöðva meðferð.

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun darunavirs hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma og því má ekki nota darunavir handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Vegna aukins styrks óbundins darunavirs í plasma skal nota darunavir með varúð handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engrar sérstakrar varúðar eða skammtabreytinga er þörf fyrir darunavir/ritonavir hvað varðar sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að darunavir og ritonavir eru mikið bundin plasmapróteinum er ólíklegt að blóð- eða kviðskilun fjarlægji þau í þeim mæli sem máli skiptir. Því er engar sérstakrar varúðar eða skammtabreytingar þörf hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með dreyrasýki

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottnum margúlum undir húð og

liðblæðingum, hjá sjúklingum með dreyrasýki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með próteasahemlum. Sumir sjúklingar fengu aukaskammt af blóðstorkupætti VIII. Í fleiri en helmingi þeirra tilvika, sem skýrt var frá, var meðferð með próteasahemli haldið áfram eða hafin að nýju ef meðferð hafði verið stöðvuð. Talið er að um orsakasamband geti verið að ræða þó að verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasýki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andreróveirumeðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andreróveirumeðferð (CART) í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Heilkenni endurvirkjunar ónæmis (Immune reconstitution inflammatory syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andreróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínisku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andreróveirumeðferð er hafin. Markverð dæmi eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (sem áður nefndist *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Að auki hefur komið fram endurvirkjun áblásturs (herpes simplex) og ristils (herpes zoster) í klínískum rannsóknum þar sem darunavir var notað ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.8).

Milliverkanir við lyf

Sumar milliverkanarannsóknirnar voru gerðar með darunaviri í minni skömmtum en ráðlagðir eru. Því má vera að áhrif á lyf sem notuð eru samhliða séu vanmetin og vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með öryggi. Sjá kafla 4.5 varðandi ítarlegar upplýsingar um milliverkanir við önnur lyf.

Efavirenz samhliða örvuðu darunaviri einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C_{min} fyrir darunavir verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða darunaviri, skal nota darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.5).

Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með colchicini og öflugum CYP3A hemlum og P-glykópróteini (P-gp; sjá kafla 4.3 og 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Lyf sem geta orðið fyrir áhrifum af darunaviri sem er örvað með ritonaviri

Darunavir og ritonavir hamla CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Samhliða notkun darunavirs/ritonavirs með lyfjum sem umbrotna að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A og/eða CYP2D6 eða eru flutt fyrir tilstilli P-gp, getur leitt til aukinnar altækrar (systemic) útsetningar fyrir slíkum lyfjum, sem gæti aukið eða lengt

verkun þeirra og aukaverkanir.

Gjöf darunavirs/ritonavirs samhliða lyfjum með virkt/virk umbrotsefni sem myndast fyrir tilstilli CYP3A getur dregið úr plasmabéttni þessa virka umbrotsefnis/virku umbrotsefna og hugsanlega leitt til verkunarleysis þeirra (sjá milliverkanatöflu hér á eftir).

Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og ef aukin altæk (systemic) útsetning fyrir þeim tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum (þröngt skammtabil) (sjá kafla 4.3).

Heildaráhrif ritonavirs á lyfjahvörf voru um það bil 14 falt aukin altæk (systemic) útsetning fyrir darunaviri þegar stakur 600 mg skammtur af darunaviri var gefinn til inntöku, ásamt 100 mg af ritonaviri, tvisvar sinnum á sólarhring. Því má einungis nota darunavir ásamt ritonaviri í lágum skömmtum sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Klínísk rannsókn þar sem notuð var blanda af lyfjum sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 sýndi fram á hækkun CYP2C9 og CYP2C19 virkni og hömlun á CYP2D6 virkni þegar darunavir/ritonavir er til staðar, sem má rekja til þess að lágur skammtur af ritonaviri sé til staðar. Samhliða notkun darunavirs og ritonavirs með lyfjum sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6 (svo sem flecainid, propafenon, metoprolol) getur leitt til aukinnar þéttni þessara lyfja í plasma, sem gæti aukið eða lengt lyfhrif þeirra og aukaverkanir. Samhliða notkun darunavirs og ritonavirs með lyfjum sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9 (svo sem warfarin) og CYP2C19 (svo sem metadon) getur leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stýtt lyfhrif þeirra.

Þrátt fyrir að áhrif á CYP2C8 hafi einungis verið rannsökuð *in vitro*, getur samhliða notkun darunavirs og ritonavirs og lyfja sem einkum eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C8 (svo sem paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid) valdið minnkaðri altækri útsetningu fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stýtt lyfhrif þeirra.

Ritonavir hamlar flutningskerfunum P-glykópróteins, OATP1B1 og OATP1B3 og notkun samhliða hvarfefnum þessara flutningskerfa getur aukið þéttni þessara lyfja í plasma (t.d. dabigatran etexilat, digoxin, statín og bosentan, sjá milliverkanatöflu hér á eftir).

Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir darunaviri/ritonaviri

Darunavir og ritonavir umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Búast má við að lyf sem hvata virkni CYP3A auki úthreinsun darunavirs og ritonavirs, sem leiðir til minnkaðrar plasmabéttni darunavirs og ritonavirs (t.d. rifampicin, jóhannesarjurt og lopinavir). Samhliða notkun darunavirs og ritonavirs með lyfjum sem hamla CYP3A gæti dregið úr úthreinsun darunavirs og ritonavirs, sem gæti leitt til aukinnar plasmabéttni darunavirs og ritonavirs (t.d. indinavir, sveppalyf sem eru azolsambönd, svo sem clotrimazol). Þessum milliverkunum er lýst í töflunni hér á eftir.

Milliverkanatafla

Milliverkanir darunavirs/ritonavirs og andretróveirulyfja og lyfja sem ekki eru andretróveirulyf, eru tilgreindar í töflunni hér á eftir. Stefnur örvanna fyrir hverja lyfjahvarfafræðilega breytu eru byggðar á 90% öryggismörkum miðhlutfallatöluhlutfalls (geometric mean ratio) sem er innan ($\leftrightarrow$), undir ($\downarrow$) eða yfir ($\uparrow$) 80-125% bilinu (ekki ákvarðað tilgreint sem „ND“).

Nokkrar milliverkanarannsóknanna (auðkenndar með [#] í töflunni hér að neðan) voru framkvæmdar með minni skömmtum af darunaviri en þeim sem ráðlagðir eru eða með breyttri skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf). Áhrif á lyf sem notuð eru samhliða geta því verið vanmetin og vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með öryggi.

Listinn hér á eftir sem inniheldur dæmi um lyfjamilliverkanir er ekki tæmandi og því skal fara yfir lyfjaupplýsingar fyrir hvert og eitt lyf sem er gefið samhliða darunaviri til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliða

notkun.

Tafla 3. Milliverkanir og skammtaráðleggingar með öðrum lyfjum

Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkun Miðhlutfallatölubreyting (%)	Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum
HIV ANDRETRÓVEIRULYF		
Hemlar á flutning við samþættingu strengja (Integrase strand transfer inhibitors)		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24 klst.} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Notaður var samanburður á niðurstöðum rannsókna á lyfjahvarfagögnum sem áður höfðu sést (historical pharmacokinetic data)	Nota má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og dolutegravir án þess að breyta skömmtum.
Raltegravir	Sumar klínískar rannsóknir benda til þess að raltegravir geti valdið hóflegri lækun á þéttni darunavirs í plasma.	Áhrif raltegravirs á þéttni darunavirs í plasma virðast að svo stöddu ekki hafa klínískt mikilvægi. Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og raltegravir án þess að breyta skömmtum.
Núkleósíð bakritahemlar (NRTIs)		
Didanosin 400 mg einu sinni á sólarhring	didanosin AUC ↓ 9% didanosin C _{min} ND didanosin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og didanosins er möguleg án þess að aðlaga þurfi skammtinn. Gefa skal didanosin á fastandi maga og þess vegna skal gefa það 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf darunavirs/ritonavirs með mat.
Tenofovir disoproxil 245 mg einu sinni á sólarhring	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir vegna áhrifa á MDR-1 flutning í nýrnapiplum)	Vera má að eftirlit með nýrnastarfsemi eigi við þegar darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er notað samhliða tenofovir disoproxili, einkum þegar um er að ræða sjúklinga með undirliggjandi altækan (systemic) sjúkdóm eða nýrnasjúkdóm, eða sjúklinga sem nota lyf sem haft geta eiturverkanir á nýru.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	tenofovir alafenamid ↔ tenofovir ↑	Ráðlagður skammtur af emtricitabin/tenofovir alafenamidi er 200/10 mg einu sinni á sólarhring þegar það er notað með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ekki rannsakað. Vegna annarskonar brotthvarfsleiða hinna NRTI lyfjanna, zidovudins, emtricitabins, stavudins, lamivudins, sem einkum skiljast út um nýru, og abacavirs sem ekki umbrottnar fyrir tilstilli CYP450, er ekki búist við neinum milliverkunum þessara lyfja og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða þessum NRTI lyfjum án þess að breyta skömmtum.
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31%	Vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með eiturverkunum á miðtaugakerfi í tengslum við aukna útsetningu fyrir efavirenz, þegar darunavir, ásamt ritonaviri í

	#darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz vegna CYP3A hömlunar) (↓ darunavir vegna CYP3A hvötunar)	lágum skömmtum, er notað samhliða efavirenz. Efavirenz samhliða darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C_{min} fyrir darunavir verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða darunaviri/ritonaviri, skal nota darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.4).
Etravirin 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C_{min} ↓ 49% etravirin C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og etravirin, 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, án þess að breyta skömmtum.
Neviraparin 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	neviraparin AUC ↑ 27% neviraparin C_{min} ↑ 47% neviraparin C_{max} ↑ 18% #darunavir: þéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data) (↑ nevirapine vegna CYP3A hömlunar)	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og nevirapin án þess að breyta skömmtum.
Rilpivirin 150 mg einu sinni á sólarhring	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C_{min} ↑ 178% rilpivirin C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og rilpivirin án þess að breyta skömmtum.
HIV próteasahemlar – án samhliða viðbótargjafar ritonavirs í lágum skömmtum[†]		
Atazanavir 300 mg einu sinni á sólarhring	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: samanburður á atazanaviri/ritonaviri 300/100 mg einu sinni á sólarhring og atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring samhliða darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring samhliða atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring.	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og atazanavir án þess að breyta skömmtum.
Indinavir 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: samanburður á indinaviri/ritonaviri 800/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og indinaviri/darunaviri/ritonaviri	Við samhliða notkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, má vera að minnka þurfi skammt indinavirs úr 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring, ef sjúklingurinn þolir ekki stærri skammtinn.

	800/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða indinaviri 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring.	
Saquinavir 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C _{min} ↓ 18% saquinavir C _{max} ↓ 6% Saquinavir: samanburður á saquinaviri/ritonaviri 1.000/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og saquinaviri/darunaviri/ritonaviri 1.000/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða saquinaviri 1.000 mg tvisvar á sólarhring.	Ekki er mælt með samhliða notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og saquinavirs.
HIV próteasahemlar – ásamt samhliða gjöf ritonavirs í lágum skömmtum[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	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% [‡] byggir á gildum sem ekki eru aðlöguð skömmtum	Vegna þess að útsetning (AUC) fyrir darunaviri minnkar um 40% hafa hæfilegir skammtar af samsetningunni ekki verið ákvarðaðir. Þess vegna má ekki nota örvað darunavir, ásamt ritoanoviri í lágum skömmtum, samhliða samsetningu lyfjanna lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3).
CCR5 BLOKKAR		
Maraviroc 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% darunavir, ritonavir þéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data)	Skammtur maraviroc skal vera 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.
α1-ADREN VIÐTAKABLOKKAR		
Alfuzosin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að darunavir auki plasmabéttni alfuzosins (CYP3A hömlun)	Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.3).
SVÆFINGALYF		
Alfentanil	Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verður fyrir tilstilli CYP3A og darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, gæti því hamlað það.	Samhliða notkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur leitt til þess að minnka þarf skammt alfentanils og krefst eftirlits vegna hættu á langvarandi eða síðkominni öndunarbælingu.
LYF VIÐ HJARTAÖNG / LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		

Disopyramid Flecainid Lidocain (til altækrar notkunar) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Quinidin Ranolazin	Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, auki plasmabéttni hjá þessum lyfjum við hjartsláttartruflunum. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með meðferðarþéttni, ef hægt er, fyrir þessi lyf við hjartsláttartruflunum við samhliða notkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, með amiodaroni, bepridili, dronedaroni, ivabradini, quinidini og ranolazini (sjá kafla 4.3).
Digoxin 0,4 mg stakur skammtur	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin vegna líklegar hömlunar á P-gp)	Vegna þess hve þröngt skammtabil digoxins er, er mælt með að í upphafi sé gefinn minnsti mögulegur skammtur digoxins, ef digoxin er gefið sjúklingum sem eru í meðferð með darunaviri/ritonaviri. Stækka skal skammt digoxins gætilega til að ná fram tilætluðum klínískum áhrifum, samtímis því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins.
SÝKLALYF		
Clarithromycin 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C _{min} ↑ 174% clarithromycin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Þéttni umbrotsefnisins 14-OH-clarithromycins var ekki mælanleg við samhliða gjöf darunavirs/ritonavirs. (↑ clarithromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar)	Gæta skal varúðar þegar clarithromycin er gefið samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal skoða ráðlagða skammta í samantekt á eiginleikum clarithromycins.
SEGAVARNARLYF/BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF		
Apixaban Rivaroxaban	Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara segavarnarlyfja auki þéttni segavarnarlyfsins. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)	Ekki er mælt með notkun örvaðs darunavirs með segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun (DOAC) sem er umbrotið af CYP3A4 og flutt fyrir tilstilli P-gp, því það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu.
Dabigatran etexilat Edoxaban	dabigatran etexilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg stakur skammtur:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: Íhuga skal klínískt eftirlit og/eða skammtaminnkun á DOAC þegar DOAC sem er flutt fyrir tilstilli P-gp en ekki umbrotið af CYP3A4, þ.m.t. dabigatran etexilat og edoxaban, er gefið samhliða darunaviri/ritonaviri.
Ticagrelor	Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun örvaðs darunavirs og ticagrelors aukið þéttni ticagrelors	Ekki má nota örvað darunavir samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).

Clopidogrel	(CYP3A og/eða P-gp hömlun). Ekki rannsakað. Búist er við að samhliða notkun clopidogrels og örvaðs darunavirs dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.	Samhliða notkun clopidogrels og örvaðs darunavirs er ekki ráðlögð. Ráðlagt er að nota önnur blóðflöguhemjandi lyf sem verða ekki fyrir CYP hömlun eða virkjun (t.d. prasugrel).
Warfarin	Ekki rannsakað. Vera má að þéttni warfarins breytist við samhliða notkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.	Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.
FLOGAVEIKILYF		
Fenobarbital Fenytoin	Ekki rannsakað. Búist er við að fenobarbital og fenytoin minnki plasmabéttni darunavirs og lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (hvötun á CYP450 ensímum)	Ekki ætti að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum.
Carbamazepin 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	carbamazepin AUC ↑ 45% carbamazepin C _{min} ↑ 54% carbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ekki eru ráðlagðar skammta-breytingar af darunavir/ritonavir. Ef þörf er á samhliða meðferð með darunaviri/ritonaviri og carbamazepini, skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana af völdum carbamazepins. Fylgjast skal með þéttni carbamazepins og skömmtum þess breytt smám saman svo viðeigandi svörun fáið. Byggt á niðurstöðunum gæti þurft að minnka skammt carbamazepins um 25-50% þegar gefið samhliða darunaviri/ritonaviri.
Clonazepam	Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs darunavirs og clonazepams auki þéttni clonazepams. (CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs með clonazepami.
GEÐDEYFÐARLYF		
Paroxetin 20 mg einu sinni á sólarhring Sertralin 50 mg einu sinni á sólarhring 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} ↔ Samhliða notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og þessara geðdeyfðarlyfja getur aukið þéttni geðdeyfðarlyfjanna. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	Ef geðdeyfðarlyf eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er ráðlagt að stilla skammt geðdeyfðarlyfsins miðað við klínískt mat á svörun við geðdeyfðarlyfinu. Einnig á að hafa eftirlit með sjúklingum, sem eru á stöðugum skammti af þessum geðdeyfðarlyfjum og hefja meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, með tilliti til svörunar við geðdeyfðarlyfinu. Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og þessara geðdeyfðarlyfja og mögulega þarf að breyta skammti geðdeyfðarlyfsins.
ÓGLEÐISTILLANDI LYF		

Domperidon	Ekki rannsakað.	Ekki má nota domperidon samhliða örvuðu darunaviri.
SVEPPALYF		
Voriconazol	Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmabéttni voriconazols. (hvötun á CYP450 ensímum)	Ekki ætti að nota voriconazol samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Ekki rannsakað. Darunavir getur aukið plasmabéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið þéttni darunavirs. (CYP3A og/eða P-gp hömlun) Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur aukið plasmabéttni darunavirs og/eða clotrimazols. darunavir AUC _{24klst.} ↑ 33% (byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis)	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti. Þegar samhliðagjafir er þörf skal sólarhringsskammtur af itraconazoli ekki vera stærri en 200 mg.
LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT		
Colchicin	Ekki rannsakað. Samhliða notkun colchicins og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur aukið útsetningu fyrir colchicini. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)	Ráðlagt er að minnka skammt colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3 og 4.4).
MALARÍULYF		
Artemeter/lumefantrín 80/480 mg, 6 skammtar við 0, 8, 24, 36, 48 og 60 klst.	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrín AUC ↑ 175% lumefantrín C _{min} ↑ 126% lumefantrín C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Nota má darunavir og artemeter/lumefantrín samhliða án skammtaöðlögunar, hins vegar skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantríni.
LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM		
Rifampicin Rifapentin	Ekki rannsakað. Rifapentin og rifampicin eru öflugir CYP3A virkjar sem sýnt hefur verið fram á að valdi mikilli lækkun á þéttni annarra próteasahemla sem getur valdið meðferðarþresti (virological failure) og myndun ónæmis (CYP450 ensím örvun). Þegar reynt hefur verið að vinna bug á minnkaðri útsetningu með því að hækka skammtinn af öðrum próteasahemlum með ritonaviri í lágum skömmtum kom fram mikið af aukaverkunum frá lifur við notkun	Ekki er mælt með samhliða notkun rifapentins og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Ekki má nota rifampicin samhliða meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3).

	rifampicins.	
Rifabutin 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring	rifabutin AUC^{**} ↑ 55% rifabutin C_{min}^{**} ↑ ND rifabutin C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ^{**} summa virkra þátta rifabutins (parent drug + 25-O-desacetyl umbrotsefni) Milliverkanarannsóknin sýndi að altæk útsetning á sólarhring var sambærileg fyrir rifabutin 300 mg einu sinni á sólarhring, gefið eitt sér, og af 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring, í samsettri meðferð með darunaviri/ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og var aukning útsetningar á sólarhring fyrir virka umbrotsefninu 25-O-desacetyl-rifabutini u.þ.b. 10 föld. AUC fyrir summu virkra þátta rifabutins (upprunalegt lyf + 25-O-desacetyl umbrotsefni) jókst auk þess 1,6 falt en C_{max} hélst sambærilegt. Ekki liggja fyrir gögn varðandi samanburð við 150 mg einu sinni á sólarhring viðmiðunarskammt. (Rifabutin er hvati og hvarfefni CYP3A.) Aukin altæk útsetning fyrir darunaviri sást þegar darunavir ásamt 100 mg af ritonaviri var gefið samhliða rifabutini (150 mg einu sinni annan hvern sólarhring).	Þörf er á 75% skammtaminnkun rifabutins frá hefðbundnum skammti af 300 mg/sólarhring (þ.e. rifabutin 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring) og auknu eftirliti með aukaverkunum tengdum rifabutini hjá sjúklingum sem fá samhliða darunavir ásamt ritonaviri. Ef upp koma vandamál sem tengjast öryggi ætti að hugleiða frekari lengingu skammtabíla fyrir rifabutin og/eða eftirlit með rifabutingildum. Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV sýktum sjúklingum. Byggt á upplýsingum um öryggi fyrir darunavir/ritonavir er ekki þörf á aðlögun skammta við þessa aukningu á útsetningu fyrir darunaviri sem verður þegar rifabutin er til staðar. Á grundvelli lyfjahvarfalíkans á þessi 75% skammtaminnkun einnig við ef sjúklingar fá rifabutin í öðrum skömmtum en 300 mg/sólarhring.
KRABBAMEINSLYF		
Dasatinub Nilotinib Vinblastin Vincristin	Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmabéttni hjá þessum krabbameinslyfjum. (CYP3A hömlun)	Þétni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, sem getur leitt til aukinna aukaverkana sem tengjast venjulega þessum lyfjum. Gæta skal varúðar þegar eitthvert þessara krabbameinslyfja er gefið samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.
Everolimus Irinotecan		Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus eða irinotecans og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.
SEFANDI LYF / GEÐROFSLYF		
Quetiapin	Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmabéttni þessa geðrofslyfs. (CYP3A hömlun).	Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, samhliða quetiapini þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapini. Aukin þétni quetiapins getur leitt til dás (sjá kafla 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmabéttni þessara geðrofslyfja. (CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hömlun)	Vera má að minnka þurfi skammt þessara lyfja ef þau eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum. Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, samhliða lurasidoni, pimozidi eða

Lurasidon Pimozid Sertindol		sertindoli (sjá kafla 4.3).
β-BLOKKAR		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmabéttni þessara β-blokka. (CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun darunavirs og β-blokka. Íhuga skal að minnka skammta β-blokkans.
KALSÍUMGANGALOKAR		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ekki rannsakað. Gera má ráð fyrir að darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, hækki plasmabéttni kalsíumgangaloka. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti með verkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.
BARKSTERAR		
Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Fluticason: í klínískri rannsókn þar sem ritonavir 100 mg hylki voru gefin heilbrigðum einstaklingum tvisvar sinnum á sólarhring samhliða 50 µg af fluticason propionati í nef (4 sinnum á sólarhring) í 7 daga, jókst plasmabéttni fluticason propionats marktækt, en þéttni kortisóls minnkaði aftur á móti um u.þ.b. 86% (90% öryggisbil: 82-89%). Búast má við meiri áhrifum þegar fluticason er gefið með innöndun. Greint hefur verið frá altækum (systemic) barksteraáhrifum, þar með talið Cushings heilkenni og bælingu á nýrnahettum, hjá sjúklingum sem fá ritonavir og fluticason til innöndunar eða í nef. Áhrif mikillar altækrar útsetningar fyrir fluticasoni á plasmabéttni ritonavirs eru óþekkt. Aðrir barksterar: milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. Plasmabéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, sem leiðir til lækkunar á sermispéttni kortisóls.	Samhliða notkun darunavirs með ritonaviri í lágu skömmtum og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættuna á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu. Samhliða notkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhætta, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barstera. Íhuga skal notkun annarra barkstera sem eru síður háðir umbroti CYP3A, t.d. beclometason, einkum ef um langtímanotkun er að ræða.
Dexametason (til altækrar notkunar)	Ekki rannsakað. Dexametason getur minnkað plasmabéttni darunavirs. (CYP3A virkjun)	Gæta skal varúðar við notkun dexametasons til altækrar (systemic) notkunar samhliða örvuðu darunaviri.
ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR		
Bosentan	Ekki rannsakað. Samhliða notkun bosentans og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, getur aukið plasmabéttni bosentans. Búast má við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (CYP3A virkjun)	Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.
ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)		
NS3-4A próteasahemlar		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, getur aukið útsetninguna	Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum,

	fyrir grazopreviri. (CYP3A og OATP1B hömlun)	samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað darunavir aukið útsetningu fyrir glecapreviri og pibrentasviri. (P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/3 hömlun)	Ekki er mælt með samhliða notkun örvaðs darunavirs og glecaprevirs/pibrentasvirs.
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Ekki rannsakað. Búist er við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs og ritonavirs. (CYP450 virkjun)	Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>) (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að útsetning fyrir darunaviri (og einnig fyrir ritonaviri) aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Hvetjandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR		
Lovastatin Simvastatin	Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. (CYP3A hömlun)	Hækkuð plasmabéttni lovastatins og simvastatins getur valdið vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Því má ekki nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).
Atorvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	atorvastatin AUC ↑ 3-4 falt atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 falt atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 falt #darunavir/ritonavir	Þegar nota þarf atorvastatin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er mælt með því að hefja meðferðina með 10 mg skammti af atorvastatini einu sinni á sólarhring. Auka má skammt atorvastatins smám saman, í samræmi við klíniska svörin.
Pravastatin 40 mg stakur skammtur	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] allt að 5 föld aukning sást hjá litlum undirhópi	Þegar nota þarf pravastatin og darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulega skammti pravastatins og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst, samtímis því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
Rosuvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% samkvæmt birtum niðurstöðum með darunaviri/ritonaviri	Þegar nota þarf rosuvastatin og darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulega skammti rosuvastatins og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst, samtímis því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
ÖNNUR BLÓÐFITULÆKKANDI LYF		
Lomitapid	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að örvað darunavir auki útsetningu fyrir lomitapidi við	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).

	samhliðagjöf. (CYP3A hömlun)	
H₂-VIÐTAKABLOKKAR		
Ranitidin 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Nota má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða H ₂ -viðtakablokkum án þess að breyta þurfi skömmtum.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ekki rannsakað. Útsetning fyrir þessum ónæmisbælandi lyfjum eykst við samhliða notkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. (CYP3A hömlun)	Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þéttni ónæmisbælandi lyfsins. Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.
BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF		
Salmeterol	Ekki rannsakað. Samhliða notkun salmeterols og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur aukið plasmabéttni salmeterols.	Ekki er mælt með notkun salmeterols samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Samsetningin getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum salmeterols á hjarta og æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og gúlshraðtaksi.
VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF / MEÐFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA		
Metadon einstaklingsbundinn skammtur frá 55 mg til 150 mg einu sinni á sólarhring	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Ekki er þörf á að stilla skammt metadons af þegar samhliða notkun með darunaviri/ritonaviri hefst. Hins vegar gæti verið þörf á að aðlaga skammtinn af metadoni þegar lyfin eru gefin samhliða í lengri tíma vegna örvarar á umbrotum af völdum ritonavirs. Því er mælt með klínísku eftirliti vegna þess að hugsanlega þarf að stilla viðhaldsmeðferð af hjá sumum sjúklingum.
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg -16/4 mg einu sinni á sólarhring	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} ↔	Ekki hefur verið sýnt fram á klínískt mikilvægi hækkunar lyfjahvarfafræðilegra breyta fyrir norbuprenorphin. Hugsanlega er ekki þörf á skammtabreytingum fyrir buprenorphin þegar það er gefið samhliða darunaviri/ritonaviri en mælt er með nánu klínísku eftirliti m.t.t. einkenna ópíóíðeitrunar.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað darunavir aukið plasmabéttni þessara verkjalyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs með þessum verkjalyfjum.
GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN		
Drospirenon/etinylestradiol (3 mg/0,02 mg einu sinni á sólarhring)	Ekki rannsakað með darunaviri/ritonaviri.	Þegar darunavir er gefið samhliða lyfjum sem innihalda drospirenon, er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.
Etinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg einu sinni á sólarhring	etinylestradiol AUC ↓ 44% ^β etinylestradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinylestradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β	Mælt er með annarri eða viðbótar-getnaðarvörn þegar getnaðar-varnarlyf, sem innihalda estrogen, eru notuð samhliða darunaviri,

	noretindron $C_{\min} \downarrow 30\%^\beta$ noretindron $C_{\max} \leftrightarrow$ $^\beta$ með darunaviri/ritonaviri	ásamt ritonaviri í lágu skömmtum. Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts.
ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI		
Naloxegol	Ekki rannsakað.	Ekki má nota örvað darunavir samhliða naloxegoli.
FOSFÓDÍESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR		
Til meðhöndlunar á rístruflunum Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Í milliverkanarannsókn [#] kom fram sambærileg altæk (systemic) útsetning fyrir sildenafili eftir inntöku staks 100 mg skammts af sildenafili og eftir inntöku staks 25 mg skammts af sildenafili samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.	Ekki má nota avanafil samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun annarra PDE-5 hemla, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum. Ef við á að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, samhliða sildenafili, vardenafil eða tadalafil, er mælt með notkun staks skammts sildenafilis sem ekki er stærri en 25 mg á 48 klst., staks skammts vardenafilis sem ekki er stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða staks skammts af tadalafil sem ekki er stærri en 10 mg á 72 klst.
Til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi Sildenafil Tadalafil	Ekki rannsakað. Samhliða notkun sildenafilis eða tadalafils, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, getur aukið plasmabéttni sildenafilis eða tadalafils. (CYP3A hömlun)	Ekki hefur verið sýnt fram á öruggan og virkan skammt af sildenafili, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum tengdum sildenafili (þ.m.t. sjóntruflanir, lágrýstingur, langvarandi ris og yfirliti). Þess vegna má ekki nota sildenafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.
PRÓTÓNPUMPUHEMLAR		
Omeprazol 20 mg einu sinni á sólarhring	[#] darunavir AUC $\leftrightarrow$ [#] darunavir $C_{\min} \leftrightarrow$ [#] darunavir $C_{\max} \leftrightarrow$	Nota má darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, samhliða prótónupumpuhemlum án þess að breyta þurfi skömmtum.
RÓANDI LYF / SVEFNLYF		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (gefið með inndælingu)	Ekki rannsakað. Róandi lyf/svefnlyf umbrotna mikið fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða notkun með darunaviri/ritonaviri getur haft í för með sér mikið aukna þéttni þessara lyfja.	Mælt er með klínísku eftirliti við notkun darunavirs samhliða þessum róandi lyfjum/svefnlyfjum og íhuga skal að minnka skammta róandi lyfjanna/svefnlyfjanna.

Zolpidem	Ef midazolam, gefið með inndælingu, er notað samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur það haft í för með sér mikið aukna þéttni þessa benzodiazepíns. Upplýsingar um samhliða notkun midazolams sem gefið er með inndælingu og annarra próteasahemla benda til þess að plasmabéttni midazolams geti hugsanlega aukist 3-4 falt.	Ef midazolam sem gefið er með inndælingu er notað samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira en einn skammtur af midazolami.
Midazolam (til inntöku) Triazolam		Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða triazolami eða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3).
MEÐFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI		
Dapoxetin	Ekki rannsakað.	Ekki má nota örvað darunavir samhliða dapoxetini.
ÞVAGFÆRALYF		
Fesoterodin Solifenacin	Ekki rannsakað.	Gæta skal varúðar við notkun. Fylgjast skal með aukaverkunum af völdum fesoterodins eða solifenacins og nauðsynlegt getur verið að draga úr skammti fesoterodins eða solifenacins.

- # Rannsóknir voru gerðar með skömmtum sem eru minni en ráðlagðir skammtar darunavirs eða með annarri skammtaáætlun (sjá kafla 4.2 Skammtar).
- † Verkun og öryggi við notkun darunavirs ásamt 100 mg af ritonaviri og einhverjum öðrum próteasahemli (t.d. (fos)amprenaviri og tipranaviri) hafa ekki verið staðfest hjá HIV sjúklingum. Samkvæmt núgildandi meðferðarleiðbeiningum er meðferð með tveimur próteasahemlum yfirleitt ekki ráðlögð.
- ‡ Rannsókn var gerð með tenofovir disoproxil fumarati 300 mg einu sinni á sólarhring.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Þegar tekin er ákvörðun um notkun andretróveirulyfja við HIV sýkingu hjá þunguðum konum og þar af leiðandi að draga úr hættu á að HIV smit berist til nýburans, skal almennt hafa fyrir reglu að taka tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknnum og klínískrar reynslu af notkun hjá þunguðum konum.

Ekki hafa verið gerðar neinar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á áhrif á meðgöngu við notkun darunavirs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, skal einungis nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort darunavir skilst út í brjóstamjól. Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á að darunavir skilst út í mjólk og við stóra skammta (1.000 mg/kg/sólarhring) komu fram eiturveirar hjá afkvæminu.

Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungabörnum á brjósti, skal ráðleggja konum að gefa ekki brjóst séu þær í meðferð með Darunavir Krka.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif darunavirs á frjósemi hjá mönnum. Engin áhrif komu fram á mökun eða frjósemi hjá rottum sem fengu meðferð með darunaviri (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Darunavir ásamt ritonaviri hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hefur verið greint frá sundli hjá sumum sjúklingum í meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og skal hafa það í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Á meðan klíníská þróunaráætlunin stóð yfir (N=2.613 sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð og hófu meðferð með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fundu 51,3% sjúklinga fyrir a.m.k. einni aukaverkun. Heildar meðallengd meðferðar þátttakenda var 95,3 vikur. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (spontaneous reports) eru niðurgangur, ógleði, útbrot, höfuðverkur og uppköst. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru bráð nýrnabilun, hjartadrep, heilkenni endurvirkjunar ónæmis, blóðflagnafæð, beindrep, niðurgangur, lifrabólga og hækkaður líkamshiti.

Í greiningu upplýsinga eftir 96 vikna meðferð var öryggi darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð svipað því sem sést með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð að undanskilinni ógleði sem var algengari hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð. Ógleðin var væg. Engar nýjar öryggisniðurstöður voru staðfestar í greiningu upplýsinga eftir 192 vikna meðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð, þar sem meðalmeðferðartími með darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring var 162,5 vikur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4. Aukaverkanir sem komu fram með darunaviri/ritonaviri í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

MedDRA flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	Aukaverkun
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	
sjaldgæfar	herpes simplex
<i>Blóð og eitlar</i>	
sjaldgæfar	blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð
mjög sjaldgæfar	aukinn fjöldi rauðkyrninga
<i>Ónæmiskerfi</i>	
sjaldgæfar	heilkenni endurvirkjunar ónæmis, (lyfja) ofnæmi
<i>Innkirtlar</i>	
sjaldgæfar	skjaldvakabrestur, hækkan á stýrihormóni

	skjaldkirtils í blóði
<i>Efnaskipti og næring</i>	
algengar	sykursýki, blóðþríglyseríðahækkun, blóðkólesterólhækkun, blóðfituhækkun
sjaldgæfar	þvagsýrugigt, lysterleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, þyngdaraukning, blóðsykurshækkun, insúlínviðnám, lækkun háþéttni fitupróteina (HDL), aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktat dehydógenasa í blóði
<i>Geðræn vandamál</i>	
algengar	svefnleysi
sjaldgæfar	þunglyndi, vistaþvinging, kvíði, svefntruflanir, óeðlilegir draumar, martraðir, minnkuð kynhvöt
mjög sjaldgæfar	ruglástand, skapsveiflur, eirðarleysi
<i>Taugakerfi</i>	
algengar	höfuðverkur, úttaugakvilli, sundl
sjaldgæfar	svefnhöfði, náladofi, skert snertiskyn (hypoesthesia), truflað bragðskyn, athyglisstuflanir, skert minni, svefnþrungi
mjög sjaldgæfar	yfirlið, krampar, bragðleysi, truflun á sveiflum í svefnfasa
<i>Augu</i>	
sjaldgæfar	aukin blóðsókni í augnslímhúð, augnþurrkur
mjög sjaldgæfar	sjóntruflanir
<i>Eyru og vöndurhús</i>	
sjaldgæfar	svimi
<i>Hjarta</i>	
sjaldgæfar	hjáttadrep, hjartaöng, lenging á QT-bili á hjartalínuriti, hraðtaktur
mjög sjaldgæfar	brátt hjáttadrep, hægsláttur (sinus bradycardia), hjáttasláttarónot
<i>Æðar</i>	
sjaldgæfar	háþrýstingur, roði
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	
sjaldgæfar	mæði, hósti, blóðnasir, erting í hálsi
mjög sjaldgæfar	nefrennsli
<i>Meltingarfæri</i>	
mjög algengar	niðurgangur
algengar	uppköst, ógleði, kviðverkur, hækkun amylasa í blóði, meltingartruflun, uppþemba, vindgangur
sjaldgæfar	brísbólga, magabólga, maga- og vélindisbakflæði, munnangur, klígja, munnþurrkur, óþægindi í maga, hægðatregða, hækkun lípasa, ropi, truflun á tilfinningaskyni í munni
mjög sjaldgæfar	munnbólga, blóðuppköst, varabólga, varuþurrkur, skán á tungu
<i>Lifur og gall</i>	
algengar	hækkun á alanín amínótransferasa
sjaldgæfar	lifrabólga, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), fitulífur, lifrarstækkun, hækkun transamínasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun gallrauða í blóði, hækkun alkalískos fosfatasa í blóði, hækkun gammaglútamýl-transferasa
<i>Húð og undirhúð</i>	

algengar	útbrot (þ.m.t. blettótt, dröfnuörðu-, örðu-, roðapots- og kláðaútbrot), kláði
sjaldgæfar	ofsbjúgur, almenn útbrot, ofnæmishúðbólga, ofsakláði, exem, roðapöt, ofsvitnun, nætursviti, hárlós, bólur, þurr húð, mislitun nagla
mjög sjaldgæfar	lyfjaútbrot með eósfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðapöt (erythema multiforme), húðbólga, flösuþúðbólga, húðvefjarskemmd, húðþurrkur
tíðni ekki þekkt	eitrunardreplos húðþekju, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
sjaldgæfar	vöðvaþrautir, beindrep, vöðvakrampar, vöðvamáttleysi, liðverkir, verkur í útlimum, beinþynning, hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði
mjög sjaldgæfar	stífleiki í stoðkerfi, liðbólga, stífleiki í liðum
<i>Nýru og þvagfæri</i>	
sjaldgæfar	bráð nýrnabilun, nýrnabilun, nýrnasteinar, blóðkreatínínhækkun, prótein í þvagi, gallrauði í þvagi, þvaglátstregða, ósjálfráð þvaglát að nóttu, óeðlilega tíð þvaglát
mjög sjaldgæfar	minnkuð kreatínínúthreinsun í nýrum
mjög sjaldgæfar	nýrnakvilli af völdum kristalla [§]
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	
sjaldgæfar	ristruflanir, brjóstastækkun hjá körlum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
algengar	þröttleysi, þreyta
sjaldgæfar	hækkaður líkamshiti, brjóstverkur, bjúgur á útlimum, lasleiki, hitatilfinning, viðkvæmni, verkir
mjög sjaldgæfar	kuldahrollur, óeðlilegar tilfinningar, vefþurrkur

[§]aukaverkunin kom fram eftir markaðssetningu. Samkvæmt leiðbeiningum um Samantekt á eiginleikum lyfs (endurskoðuð útgáfa 2, september 2009) var tíðni þessarar aukaverkunar eftir markaðssetningu ákvörðuð með því að nota þrenningar-regluna (rule of 3).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Útbrot

Í klínískum rannsóknum voru útbrot að mestu væg eða í meðallagi mikil og komu oft fram á fyrstu fjórum vikum meðferðar en hjöðnuðu við áframhaldandi lyfjagjöf. Ef alvarleg húðviðbrögð koma fram, sjá varnaðarorð í kafla 4.4.

Í klínískum rannsóknum á raltegraviri hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð komu útbrot, óháð orsök, oftast fram við meðferð sem innihélt darunavir/ritonavir + raltegravir samanborið við meðferðir sem innihéldu darunavir/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án darunavirs/ritonavirs. Tíðni útbrot sem rannsakendur töldu vera lyfjatengd var svipuð. Tíðni útbrot (af öllum orsökum), leiðrétt fyrir útsetningu, var 10,9 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir + raltegravir, 4,2 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir án raltegravirs og 3,8 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án darunavirs og tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir + raltegravir, 1,1 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir án raltegravirs og 2,3 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án darunavirs. Útbrotin sem komu fram í klínískum rannsóknum voru væg til í meðallagi alvarleg og leiddu ekki til þess að meðferð var stöðvuð (sjá kafla 4.4).

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andreróveirumeðferð stendur (sjá

kafla 4.4).

Vandamál í stoðkerfi

Greint hefur verið frá auknum kreatínfosfókínasa (CPK), vöðvaverkjum, vöðvaþrota og mjög sjaldan rákvöðvalýsu við notkun próteasahemla, einkum í samsetningum með núkelósið bakritahemlum.

Greint hefur verið frá beindrepí, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Heilkenni endurvirkjunar ónæmis

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hins vegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Blæðingar hjá sjúklingum með dreyrasyki

Greint hefur verið frá auknum sjálfsprottnum blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki sem eru í meðferð með andretróveiru próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

Börn

Mat á öryggi hjá börnum er byggt á greiningu gagna um öryggi, eftir 48 vikur, úr þremur fasa II rannsóknunum. Eftirfarandi sjúklingahópar voru metnir (sjá kafla 5.1):

- 80 börn með HIV-1 sýkingu, sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 6 til 17 ára sem vógu a.m.k. 20 kg, sem fengu darunavir töflur, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum.
- 21 barn með HIV-1 sýkingu, sem hafði áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 3 til <6 ára sem vóg 10 kg til <20 kg (16 þátttakendur á bilinu 15 til <20 kg), sem fékk darunavir mixtúru, dreifu, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum.
- 12 börn með HIV-1 sýkingu, sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 12 til 17 ára og vógu a.m.k. 40 kg, sem fengu darunavir töflur, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.1).

Almennt var öryggið hjá þessum börnum svipað og sást hjá fullorðnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veiru

Meðal 1.968 sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð, sem fengu darunavir, ásamt ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, voru 236 sjúklingar sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B eða C. Sjúklingar sem einnig voru sýktir af lifrabólgu voru líklegri til að vera með eða fá hækkun á lifrartransaminösum en þeir sem ekki voru sýktir af lifrabólguveiru (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Reynsla af bráðri ofskömmtun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, hjá mönnum er takmörkuð. Heilbrigðir sjálfboðaliðar hafa fengið allt að 3.200 mg staka skammta af darunaviri einu sér, í lausn til inntöku og allt að 1.600 mg af darunaviri í samsetningu með ritonaviri, í töfluformi, án

óæskilegra einkenna.

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmtun með darunaviri. Meðferð við ofskömmtun með darunaviri byggist á almennri stuðningsmeðferð, þar með talið eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Vegna þess að darunavir er mikið próteinbundið er ólíklegt að skilun komi að gagni við að fjarlægja virka efnið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), próteasahemlar, ATC-flokkur: J05AE10.

Verkunarháttur

Darunavir hamlar tvíliðumyndun og hvetjandi virkni HIV-1 próteasa ($K_D = 4,5 \times 10^{-12}$ M). Það hindrar með sértækum hætti klofnun HIV umritaðra Gag-Pol fjölpróteina í veirusýktum frumum, og kemur þannig í veg fyrir myndun þroskaðra veiruagna sem geta sýkt aðrar frumur.

Veirueyðandi verkun *in vitro*

Darunavir er virkt gegn rannsóknarstofustofnum og klínískum stofnum HIV-1 og rannsóknarstofustofnum HIV-2 í bráðsýktum T-frumulínum, einkjarna frumum úr útæðablóði manna og einkjörnungum/átfrumum úr mönnum, með miðgildi EC_{50} á bilinu 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir hefur veirueyðandi verkun *in vitro* gegn breiðum flokki HIV-1 úr hópi M (A, B, C, D, E, F, G) og upprunalegum stofnum úr hópi O, með EC_{50} gildi á bilinu frá <0,1 til 4,3 nM.

Þessi EC_{50} gildi eru vel undir þéttibilinu 87 μ M til >100 μ M, sem hefur eiturverkanir á 50% frumna.

Ónæmi

In vitro val á darunavir-ónæmum veirum af villigerð HIV-1 tók langan tíma (>3 ár). Veirurnar sem voru valdar gátu ekki fjölgað sér ef þéttni darunavirs fór yfir 400 nM. Veirur sem valdar voru við þessi skilyrði og sýndu minnkað næmi fyrir darunaviri (á bilinu: 23-50 falt) innihéldu 2 til 4 aminosýru útskiptingar (substitutions) í próteasageninu. Ekki var hægt að skýra minnkað næmi veira fyrir darunaviri í valrannsókninni með þessum próteasa stökkbreytingum.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum um sjúklinga sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð (*TITAN* rannsókninni og heildargreiningu (pooled analyses) niðurstaðna úr *POWER* 1, 2 og 3 og *DUET* 1 og 2 rannsóknum) sýndu að veirusvörun við darunaviri, sem gefið var ásamt lágum skammti af ritonaviri, minnkaði þegar þrjár eða fleiri darunavir RAM stökkbreytingar (V11I, V32I, L33F, 147V, 150V, 154L eða M, T74P, L76V, 184V og L89V) voru til staðar í upphafi eða ef þær komu fram á meðferðartímanum.

Aukin margföldun (fold change) darunavirs frá upphafi á EC_{50} (FC) var tengd minnkaðri veirusvörun. Neðri og efri klínísk mörk voru 10 og 40. Stofnar með FC ≤ 10 í upphafi eru næmir, stofnar með FC >10 til 40 hafa minna næmi, stofnar með FC >40 eru ónæmir (sjá „Klínískar niðurstöður“).

Veirur, sem einangraðar voru úr sjúklingum á meðferð með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem urðu fyrir veirufraðilegum meðferðarbresti þar sem veirumagn jókst á ný (by rebound), sem voru næmar fyrir tipranaviri í upphafi voru í langflestum tilvikum enn næmar fyrir tipranaviri eftir meðferðarlok.

Lægsta tíðni þróunar ónæmis HIV veiru sást hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð og voru í fyrsta sinn meðhöndlaðir með darunaviri ásamt öðrum andretróveirulyfjum.

Taflan hér fyrir neðan sýnir þróun HIV-1 próteasa stökkbreytinga og minnkað næmi fyrir próteasahemlum hjá sjúklingum með veirufraðilegan meðferðarrest við endapunkt í *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN* rannsóknunum.

Tafla 5. Þróun HIV-1 próteasa stökkbreytinga og minnkað næmi fyrir próteasahemlum hjá sjúklingum með veirufraðilegan meðferðarrest við endapunkt í *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN* rannsóknunum

	ARTEMIS Vika 192	ODIN Vika 48		TITAN Vika 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring N=298
Heildarfjöldi með veirufraðilegan meðferðarrest ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Þátttakendur með veiruaukningu á ný	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Þátttakendur sem meðferðin verkaði aldrei á	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Fjöldi sjúklinga með veirufraðilegan meðferðarrest og paraðar upphafs/endapunkts arfgerðir, með stökkbreytingar við ^b endapunkt, n/N				
Frumkomnar (meiriháttar) próteasahemla stökkbreytingar	0/43	1/60	0/42	6/28
Próteasahemla RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Fjöldi sjúklinga með veirufraðilegan meðferðarrest og paraðar upphafs/endapunkts svipgerðir, sem sýna minnkað næmi fyrir próteasahemlum við endapunkt samanborið við upphafsgildi, n/N				
Próteasahemlar				
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 algrím, sem útilokar meðferðarrest sem er ekki vegna veirumagnsaukningar á grundvelli HIV-1 RNA

<50 eintök/ml, nema fyrir TITAN (HIV-1 RNA <400 eintök/ml).

^b IAS-USA listar

Krossónæmi

Darunavir FC var lægra en 10 hjá 90% af 3.309 klínískum stofnum sem eru ónæmir fyrir amprenaviri, atazanaviri, indinaviri, lopinaviri, nelfinaviri, ritonaviri, saquinaviri og/eða tipranaviri, sem sýnir að veirur sem eru ónæmar fyrir flestum próteasahemlum haldast næmar fyrir darunaviri.

Ekki var greint frá krossónæmi við aðra próteasahemla í tilvikum meðferðarrests vegna veirumagnsaukningar í *ARTEMIS* rannsókninni.

Klínískar niðurstöður

Fullorðnir sjúklingar

Varðandi klínískar niðurstöður um sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið andretróvirumeðferð er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Darunavir Krka 400 mg og 800 mg töflur.

Verkun darunavirs 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring, ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróvirulyfjum

Staðfesting á verkun darunavirs ásamt ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring), hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróvirumeðferð, byggist á greiningu upplýsinga eftir 96 vikna meðferð í *TITAN*, fasa III rannsókn á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með andretróvirulyfjum en höfðu ekki notað lopinavir, greiningu eftir 48 vikna meðferð í *ODIN*, fasa III rannsókn á sjúklingum sem höfðu áður fengið andretróvirumeðferð og voru með engar DRV-RAM og greiningu á upplýsingum eftir 96 vikna meðferð í fasa IIb rannsóknunum *POWER 1* og *2* á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með andretróvirulyfjum og voru með ónæmi fyrir prótesahemlum á háu stigi.

TITAN er slembiröðuð, opin, fasa III samanburðarrannsókn þar sem darunavir, ásamt ritonaviri, (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) er borið saman við lopinavir/ritonavir (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá fullorðnum HIV-1 sýktum sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með andretróvirulyfjum en hafa ekki notað lopinavir. Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstendur af a.m.k.

2 andretróvirulyfjum (núkleósíð bakritahemlum (NRTI) með eða án bakritahemla, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)).

Taflan hér á eftir sýnir upplýsingar um verkun úr greiningu á upplýsingum eftir 48 vikna meðferð úr *TITAN* rannsókninni.

Tafla 6. Gögn um verkun samkvæmt greiningu eftir 48 vikna meðferð í *TITAN* rannsókninni

TITAN			
Niðurstöður	darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring + OBR N=297	Munur milli meðferða (95% öryggismörk fyrir mun)
HIV-1 RNA <50 eintök/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
Breyting á miðgildi CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrími

^b Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörun

^c Það reiknast sem meðferðarrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni (NC=F)

Í viku 48 var sýnt fram á sambærilega veirusvörun (non-inferiority) af darunavir/ritonavir meðferðinni, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með plasma HIV-1 RNA gildi <400 og <50 eintök/ml (ákvarðað var fyrirfram að mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) væru 12%), bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations). Þessar niðurstöður voru staðfestar í greiningu á upplýsingum eftir 96 vikna meðferð í *TITAN* rannsókninni, þar sem 60,4% sjúklinga í darunavir/ritonavir arminum voru með HIV-1 RNA <50 eintök/ml í viku 96 borið saman við 55,2% í lopinavir/ritonavir arminum [munur: 5,2%; 95% CI (-2,8; 13,1)].

ODIN er slembiröðuð, opin, fasa III samanburðarrannsókn þar sem darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem höfðu áður fengið andretróvirumeðferð, sem við rannsókn á

arfgerðarónæmi við skimun voru ekki með darunavir RAM stökkbreytingar (t.d. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) og HIV-1 RNA >1.000 eintök/ml. Greining á verkun grundvallast á 48 vikna meðferð (sjá töflu hér fyrir neðan). Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstóð af ≥ 2 núkleósíð bakritahemlum (NRTI).

Tafla 7. Gögn um verkun í ODIN rannsókninni

ODIN			
<i>Niðurstöður</i>	darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á dag + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á dag + OBR N=296	Munur milli meðferða (95% öryggismörk fyrir mun)
HIV-1 RNA <50 eintök/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Upphafsgildi HIV-1 RNA (eintök/ml) <100,000 $\geq 100,000$	77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Upphafsgildi CD4+ frumutalningar (x 10 ⁶ /l) ≥ 100 <100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1 setraðarþyrpingar Tegund B Tegund AE Tegund C Aðrar ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
Meðalbreyting frá upphafsgildi CD4+ frumutalningar (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrími

^b Nálgun byggða á normaldreifingu í mismun í % svörum

^c Setraðarþyrpingar (clades) A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, og CRF06_CPX

^d Munur á meðaltali

^e Síðasta mat sem fór fram

Í viku 48 var sýnt fram á að veirusvörun, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með plasma HIV-1 RNA gildi <50 eintök/ml, með darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring, var sambærileg (non-inferiority) (ákvarðað var fyrirfram að mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) væru 12%) samanborið við darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations).

Darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring á ekki að nota hjá sjúklingum sem áður hafa fengið andretróveirumeðferð ef þeir eru með eina eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAM) eða HIV-1 RNA ≥ 100.000 eintök/ml eða CD4+ frumutalningu <100 frumur x 10⁶/l (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar en B.

POWER 1 og **POWER 2** eru slembaðar samanburðarrannsóknir. Í þeim var gerður samanburður á darunaviri ásamt ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og meðferð með próteasahemli (hemlum) að vali rannsóknarlæknis, hjá HIV-sýktum sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með fleiri en einum próteasahemli sem brást. Í báðum rannsóknunum var notuð besta bakgrunnsmeðferð, sem samanstóð af að minnsta kosti 2 núkleósíð bakritahemlum, með eða án enfuvirtids (ENF).

Taflan hér á eftir sýnir upplýsingar um verkun úr greiningu á upplýsingum eftir 48 vikna meðferð og 96 vikna meðferð úr *POWER* 1 og *POWER* 2 rannsóknunum.

Tafla 8. Sameinuð gögn úr *POWER* 1 og *POWER* 2 rannsóknunum

	Vika 48			Vika 96		
<i>Niðurstöður</i>	darunavir / ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring n=131	Samanburðar -hópur n=124	Munur milli meðferð a	darunavir / ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring n=131	Samanburðar -hópur n=124	Munur milli meðferð a
HIV RNA <50 eintök/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
Meðalbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafsgildi (x 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrími

^b Síðasta mat sem fór fram

^c 95% öryggismörk.

Greining á gögnum eftir 96 vikna meðferð í *POWER* rannsóknunum sýndi fram á áframhaldandi andretrovírusvirkni og ónæmisfræðilegan ávinning.

Af þeim 59 sjúklingum sem höfðu fengið fullkomna veirubælingu (<50 eintök/ml) á viku 48, svöruðu 47 sjúklingar (80% þeirra sem svöruðu meðferð í viku 48) ennþá meðferð í viku 96.

Arfgerð eða svipgerð í upphafi og veirufraðileg niðurstaða

Sýnt var fram á að arfgerð og margföldun (fold change) darunavirs (breyting á næmi í hlutfalli við viðmið) í upphafi væru þættir sem hefðu forspárgildi um veirufraðilegar niðurstöður (virologic outcome).

Tafla 9. Hlutfall sjúklinga með svörun (HIV-1 RNA <50 eintök/ml í viku 24) við darunaviri ásamt ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring) samkvæmt arfgerð í upphafi^a, og margföldun darunavirs í upphafi og samkvæmt notkun enfuvirtids (ENF): Greining samkvæmt veittri meðferð (as treated analysis) í *POWER* og *DUET* rannsóknunum.

	Fjöldi stökkbreytinga í upphafi ^a				Margföldun DRV í upphafi ^b			
Svörun (HIV-1 RNA <50 eintök/ml í viku 24) %, n/N	Öll gildi	0-2	3	≥4	Öll gildi	≤10	10-40	>40
Allir sjúklingar	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
Sjúklingar sem nota ekki ENF/eru ekki að nota ENF í fyrsta sinn ^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
Sjúklingar sem	60%	66%	62%	28%	60%	66%	61%	17%

eru að nota ENF í fyrsta sinn ^d	165/273	121/183	32/52	10/36	165/273	120/182	34/56	4/24
--	---------	---------	-------	-------	---------	---------	-------	------

^a Fjöldi stökkbreytinga úr lista yfir stökkbreytingar sem tengjast minni svörum við darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eða M, T74P, L76V, I84V eða L89V)

^b margföldun (fold change) EC₅₀

^c „Sjúklingar sem nota ekki ENF/eru ekki að nota ENF í fyrsta sinn” eru sjúklingar sem notuðu ekki ENF eða sem notuðu ENF en ekki í fyrsta skipti

^d „Sjúklingar sem eru að nota ENF í fyrsta sinn” eru sjúklingar sem voru að nota ENF í fyrsta skipti.

Börn

Varðandi niðurstöður klínískra rannsókna um börn sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 12 til 17 ára, er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Darunavir Krka 400 mg og 800 mg töflur.

Börn sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 6 til <18 ára og sem vega a.m.k. 20 kg
DELPHI er opin, fasa II rannsókn þar sem lagt er mat á lyfjahvörf, öryggi, þolanleika og verkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, hjá 80 börnum með HIV-1 sýkingu sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 6 til 17 ára og sem vega a.m.k. 20 kg. Þessir sjúklingar fengu darunavir/ritonavir tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum (sjá skammtaráðleggingar miðaða við líkamsþyngd í kafla 4.2). Veirusvörum var skilgreind sem lækkun á HIV-1 RNA veirumagnni í plasma um a.m.k. 1,0 log₁₀ miðað við upphafsgildi.

Í rannsókninni var sjúklingum sem voru í hættu á að halda ekki áfram meðferð vegna óþols fyrir ritonavir mixtúru (t.d. óbeit á bragði) leyft að skipta yfir í hylki. Af þeim 44 sjúklingum sem fengu ritonavir mixtúru skiptu 27 yfir í 100 mg ritonavir hylki og fóru yfir ráðlagðan ritonavir skammt samkvæmt líkamsþyngd án þess að fram kæmu sjáanlegar breytingar varðandi öryggi.

Tafla 10. Niðurstöður í viku 48 í Delphi rannsókninni

Niðurstöður í viku 48	darunavir/ritonavir N=80
HIV-1 RNA <50 eintök/ml ^a	47,5% (38)
Meðalbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafsgildi ^b	147

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrími.

^b Það reiknast sem meðferðarrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni: breyting reiknast sem 0 hjá þeim sem hafa hætt fyrir rannsóknarlok.

Samkvæmt TLOVR algrím, sem útilokar meðferðarrest sem er ekki vegna veirumagnsaukningar (TLOVR non-virologic failure censored algorithm), urðu 24 (30,0%) sjúklingar fyrir meðferðarrestri vegna veirumagnsaukningar og þar af fengu 17 (21,3%) sjúklingar veirumagnsaukningu á ný og 7 (8,8%) sjúklingar fengu ekki veirumagnsaukningu á ný.

Börn sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 3 til <6 ára

Lyfjahvörf, öryggi, þolanleiki og verkun darunavirs/ritonavirs tvisvar á sólarhring í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum, hjá 21 HIV-1 sýktu barni, sem hafði áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 3 til <6 ára sem vóg 10 kg til <20 kg, var metin í opinni, fasa II rannsókn, **ARIEL**. Sjúklingarnir fengu skammta samkvæmt líkamsþyngd, tvisvar á sólarhring, sjúklingar sem vógu 10 kg til <15 kg fengu darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg tvisvar á sólarhring og sjúklingar sem vógu 15 kg til <20 kg fengu darunavir/ritonavir 375/50 mg tvisvar á sólarhring. Í 48. viku var veirufræðileg svörum, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með staðfest veirumagn í plasma <50 HIV-1 RNA eintök/ml, metin hjá 16 börnum, 15 kg til <20 kg, og 5 börnum, 10 kg til <15 kg, sem fengu darunavir/ritonavir í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 4.2 varðandi ráðleggingar um skammta miðað við líkamsþyngd).

Tafla 11. Niðurstöður í viku 48 í Ariel rannsókninni

Niðurstöður í viku 48	darunavir /ritonavir	
	10 kg to <15 kg	15 kg to <20 kg

	N=5	N=16
HIV-1 RNA <50 eintök /ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4 ⁺ breyting í prósentum frá upphafsgildi ^b	4	4
Meðalbreyting á CD4 ⁺ frumutalningu frá upphafsgildi ^b	16	241

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrími.

^b Það reiknast sem meðferðarrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni (NC=F)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun hjá börnum sem eru léttari en 15 kg og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Meðganga og eftir fæðingu

Darunavir/ritonavir (600/100 mg tvisvar á sólarhring eða 800/100 mg einu sinni á sólarhring) samhliða bakgrunnsmeðferð var metið í klínískri rannsókn sem náði til 36 þungaðra kvenna (18 í hvorum hópi) á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu. Veirufræðileg svörun viðhélst hjá báðum hópunum allt rannsóknartímabilið. Ekkert smit frá móður til barns kom fram hjá börnum 31 móður sem voru áfram á andretróveirumeðferð fram yfir fæðingu. Engar nýjar klínískar upplýsingar sem skipta máli og varða öryggi komu fram samanboreð við þekktar upplýsingar um öryggi darunavirs/ritonavirs hjá HIV-1 sýktum fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð darunavirs, gefið samhliða ritonaviri, hafa verið metin hjá heilbrigðum, fullorðnum sjálfboðaliðum og í HIV-1 sýktum sjúklingum. Útsetning fyrir darunaviri var meiri hjá HIV-1 sýktum sjúklingum en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hægt er að skýra aukna útsetningu fyrir darunaviri hjá HIV-1 sýktum sjúklingum samanboreð við heilbrigða einstaklinga með hærri þéttni α_1 -sýruglýkópróteins (AAG) hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem veldur því að meira darunavir binst við AAG í plasma og þar af leiðandi eykst þéttni þess í plasma.

Darunavir umbrotar að mestu fyrir tilstilli CYP3A. Ritonavir hamlar CYP3A og eykur þannig umtalsvert plasmabéttni darunavirs.

Frásög

Darunavir frásogaðist hratt eftir inntöku. Hámarksþéttni darunavirs í plasma, ef lágur skammtur af ritonaviri er til staðar, næst yfirleitt innan 2,5-4,0 klst.

Heildaraðgengi eftir inntöku staks 600 mg skammts af darunaviri einu sér var um það bil 37% og jókst í um það bil 82% ef það var tekið með 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Heildaráhrif ritonavirs á lyfjahlvörfin var um það bil 14 föld aukning altækrar útsetningar fyrir darunaviri þegar stakur 600 mg skammtur af darunaviri var gefinn til inntöku ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Þegar lyfið er gefið án matar er hlutfallslegt aðgengi darunavirs, tekið samhliða lágum skammti af ritonaviri, 30% lægra en þegar það er tekið með mat. Því skal taka darunavir töflur ásamt ritonaviri og með mat. Tegund matar hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir darunaviri.

Dreifing

Darunavir er um það bil 95% bundið plasmapróteinum. Darunavir binst aðallega við α_1 -sýruglýkóprótein í plasma.

Eftir gjöf í bláæð er dreifingarrúmmál darunavirs eins sér 88,1 ± 59,0 l (meðaltal ± staðalfrávik) og jókst í 131 ± 49,9 l (meðaltal ± staðalfrávik) þegar 100 mg af ritonaviri voru gefin tvisvar sinnum á sólarhring.

Umbrot

In vitro rannsóknir á lifrarfrymisneti (microsomes) manna (HLM) benda til þess að darunavir verði aðallega fyrir oxunarumbrotum. Darunavir umbrotar að mestu fyrir tilstilli CYP kerfisins í lifur og

nær eingöngu með isoensíminu CYP3A4. ¹⁴C-darunavir rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að meirihluti geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af darunaviri ásamt ritonaviri, var vegna virka efnisins á óbreyttu formi. Að minnsta kosti 3 umbrotsefni af völdum oxunar hafa fundist hjá mönnum og öll sýndu þau verkun sem var að minnsta kosti 10 falt minni en verkun darunavirs gegn villigerð HIV.

Brotthvarf

Eftir 400/100 mg skammt af ¹⁴C-darunaviri ásamt ritonaviri, komu um það bil 79,5% af gefnum skammti af ¹⁴C-darunaviri fram í hægðum og um það bil 13,9% í þvagi. Darunavir á óbreyttu formi var um það bil 41,2% af gefnum skammti í hægðum og 7,7% af gefnum skammti í þvagi. Loka helmingunartími darunavirs var um það bil 15 klst. Þegar það var gefið samhliða ritonaviri. Úthreinsun darunavirs eins sér (150 mg) eftir gjöf í bláæð var 32,8 l/klst. og 5,9 l/klst. ef lítill skammtur af ritonaviri var gefinn samhliða.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið tvisvar á sólarhring, hjá 74 börnum á aldrinum 6 til 17 ára sem vógu a.m.k. 20 kg og höfðu áður fengið meðferð, sýndu að gefnir skammtar darunavirs/ritonavirs sem voru byggðir á líkamsþyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið tvisvar á sólarhring, hjá 14 börnum á aldrinum 3 til <6 ára sem vógu a.m.k. 15 kg til <20 kg og höfðu áður fengið meðferð, sýndu að skammtar miðaðir við þyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið einu sinni á sólarhring, hjá 12 börnum á aldrinum 12 til <18 ára sem vógu a.m.k. 40 kg og höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð, sýndu að darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring. Þess vegna má nota sama skammt einu sinni á sólarhring hjá unglingum á aldrinum 12 til <18 ára sem vega a.m.k. 40 kg og hafa áður fengið meðferð en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavirónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA <100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥100 frumur x 10⁶/l (sjá kafla 4.2).

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

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið einu sinni á sólarhring, hjá 10 börnum á aldrinum 3 til <6 ára sem vógu a.m.k. 14 kg til <20 kg og höfðu áður fengið meðferð, sýndu að skammtar miðaðir við þyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2). Auk þess staðfestir lyfjahlvarfahermilíkan af útsetningu fyrir darunaviri hjá börnum á aldrinum 3 til <18 ára að útsetning fyrir darunaviri sem fram kom í klínískum rannsóknum á darunavir/ritonavir skömmtum einu sinni á sólarhring miðað við þyngd hjá börnum sem vógu a.m.k. 15 kg og höfðu annaðhvort fengið andretróveirumeðferð eða ekki en eru ekki með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA <100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥100 frumur x 10⁶/l (sjá kafla 4.2).

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

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá HIV sýktum sjúklingum sýndi að ekki er marktækur munur á lyfjahlvörfum darunavirs eftir aldri (18-75 ára), þegar þau voru metin hjá HIV sýktum sjúklingum (n=12, aldur ≥65) (sjá kafla 4.4). Einungis takmarkaðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir vegna sjúklinga sem eru eldri en 65 ára.

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi fram á lítið eitt hærri útsetningu fyrir darunaviri (16,8%) hjá HIV sýktum konum samanborið við karla. Munurinn er ekki klínískt marktækur.

Skert nýrnastarfsemi

Niðurstöður úr rannsókn á þungajafnvægi (mass balance) með ^{14}C -darunaviri ásamt ritonaviri, sýndu að um það bil 7,7% af gefnum skammti darunavirs skiljast út í þvagi á óbreyttu formi.

Þó svo að darunavir hafi ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þá sýndu þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum ekki marktækan mun á lyfjahlvörfum darunavirs hjá HIV sýktum sjúklingum með í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30-60 ml/mín., n=20) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot og brotthvarf darunavirs fer aðallega fram í lifrinni. Í fjölskammta rannsókn á darunaviri ásamt ritonaviri (600/100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring, var sýnt fram á að heildarplasmastyrkur darunavirs hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A, n=8) og í meðallagi (Child-Pugh flokkur B, n=8) skerta lifrarstarfsemi eru sambærileg við gildin hjá heilbrigðum einstaklingum. Samt sem áður var styrkur óbundins darunavirs u.þ.b. 55% (Child-Pugh flokkur A) hærri annars vegar og 100% (Child-Pugh flokkur B) hærri hins vegar. Klínískt mikilvægi þessarar hækkunar er ekki þekkt, því skal nota darunavir með varúð. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf darunavirs hafa ekki enn verið rannsökuð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Meðganga og eftir fæðingu

Útsetning fyrir heildar darunaviri og ritonaviri, eftir inntöku darunavirs/ritonavirs 600/100 mg tvisvar á sólarhring og darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andreróveirumeðferð, var yfirleitt minni á meðgöngu samanborið við eftir fæðingu. Lyfjahlvarfabreytur fyrir óbundið (þ.e. virkt) darunavir minnkuðu þó minna á meðgöngu miðað við eftir fæðingu vegna aukins hlutfalls óbundins darunavirs á meðgöngu samanborið við eftir fæðingu.

Tafla 12. Niðurstöður varðandi lyfjahlvörf heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 600/100 mg tvisvar á sólarhring sem hluta af andreróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu

Lyfjahlvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)	Annar þriðjungur meðgöngu (n=12) ^a	Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=12)	Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC _{12 klst.} , ng.klst./ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C _{min} , ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

^a n=11 fyrir AUC_{12 klst.}

Tafla 9. Niðurstöður varðandi lyfjahlvörf heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluta af andreróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu

Lyfjahlvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)	Annar þriðjungur meðgöngu (n=17)	Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=15)	Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24 klst.} , ng.klst./ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C _{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Hjá konum sem fengu darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring á öðrum þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi C_{max}, AUC_{12 klst.} og C_{min} fyrir heildar darunavir hjá sama einstaklingi 28%, 26% og 26% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max} og AUC_{12 klst.} fyrir heildar darunavir 18% og 16% lægri og gildi C_{min} 2% hærri samanborið við eftir fæðingu.

Hjá konum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring á öðrum þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi C_{max} , $AUC_{24\text{ klst.}}$ og C_{min} fyrir heildar darunavir hjá sama einstaklingi 33%, 31% og 30% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildi C_{max} , $AUC_{24\text{ klst.}}$ og C_{min} fyrir heildar darunavir 29%, 32% og 50% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir á eiturverkunum við útsetningu sem nemur allt að klínískri útsetningu fyrir darunaviri einu sér í músum, rottum og hundum og í samsetningu með ritonaviri í rottum og hundum.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum og hundum, komu aðeins fram takmörkuð áhrif af völdum darunavir meðferðar. Í nagdýrum voru aðal marklíffærin skilgreind sem blóðfrumnamyndandi kerfið, blóðstorkukerfið, lifrin og skjaldkirtillinn. Fram kom breytileg en takmörkuð minnkun á mæligildum tengdum rauðum blóðkornum, ásamt aukningu á virkum PTT (partial thromboplastin time).

Breytingar komu fram í lifur (stækkun lifrarþekjufruma, frymisbólumyndun, aukin lifrarendím) og skjaldkirtli (stækkun skjaldkirtils [follicular hypertrophy]). Hjá rottum komu fram lítið eitt aukin áhrif á mæligildi rauðra blóðkorna, lifur og skjaldkirtil og aukin tíðni bandvefsaukningar í Langerhans eyjunum í brisi (einungis hjá karlkyns rottum) þegar darunavir var notað ásamt ritonaviri, samanborið við meðferð með darunaviri einu sér. Ekki var greint frá neinum alvarlegum eiturverkunum eða marklíffærum í hundum við útsetningu sem jafngildi klínískri útsetningu við ráðlagða skammta.

Í rannsókn sem gerð var á rottum fækkaði gulbúum og hreiðrun mistókst oftast, við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður. Að öðru leyti komu ekki fram nein áhrif á mökun eða frjósemi við meðferð með darunaviri í skömmtum sem námu allt að 1.000 mg/kg/sólarhring og gildi útsetningar voru innan við ($AUC - 0,5$ falt) gildin í mönnum við klínískt ráðlagðan skammt. Upp að sömu skömmtum, kom ekki fram vansköpun í tengslum við notkun darunavirs hjá rottum og kaninum þegar það var notað eitt og sér, né heldur í músum þegar það var notað ásamt ritonaviri. Gildi útsetningar voru lægri en við ráðlagða klíníska skammta hjá mönnum. Í mati sem gert var á þroska rotta fyrir og eftir got olli darunavir, ásamt ritonaviri eða eitt sér, tímabundinni minnkun á þyngdaraukningu afkvæmisins meðan á mjólkurgjöf stóð og smávægileg seinkun varð á því að afkvæmin opnuðu augu og eyru. Darunavir, ásamt ritonaviri, olli fækkun á fjölda unga sem sýndu viðbragðssvör (startle response) á 15. degi mjólkurgjafar og auknum ungadauða meðan á mjólkurgjöf stóð. Vera má að þessi áhrif séu afleiðing af útsetningu unganna fyrir virka innihaldsefninu, sem þeir fá með mjólkinni, og/eða eiturverkunum á móðurina. Ekki komu fram nein áhrif af völdum darunavirs eins sér eða ásamt ritonaviri, eftir að mjólkurgjöf var hætt. Hjá ungum rottum sem fengu darunavir á allt að 23.-26. degi, kom fram aukin dánartíðni með krömpum hjá sumum dýrum. Á aldrinum 5 til 11 daga var útsetning í plasma, lifur og heila töluvert hærri en í fullorðnum rottum eftir sambærilega skammta, í mg/kg. Eftir dag 23 eftir got var útsetningin sambærileg og hjá fullorðnum rottum. Aukin útsetning var líklega, a.m.k. að hluta til, vegna þess að ensím sem taka þátt í umbroti lyfja eru óþroskuð í ungum dýrum. Ekki varð vart við meðferðartengdan dauða ungra rotta sem fengu 1.000 mg/kg skammta af darunaviri (einn skammtur) á degi 26 eftir got eða 500 mg/kg skammt (endurtekinn skammtur) frá degi 23 til 50 eftir got og útsetning og eiturvirkni voru sambærileg og hjá fullorðnum rottum.

Vegna óvissu um hversu fljótt blóð-heila þröskuldur og lifrarendím myndast á ekki að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, handa börnum yngri en 3 ára.

Krabbameinsvaldandi áhrif darunavirs sem var gefið í magaslöngu um munn var metið í músum og rottum að 104. viku. Daglegir skammtar af 150, 450 og 1.000 mg/kg voru gefnir músum og 50, 150 og 500 mg/kg skammtar voru gefnir rottum. Skammtaháð aukning nýgengis lifrarfrumukirtilæxla og krabbameina kom fram hjá karlkyns- og kvenkynsdýrum beggja tegunda. Skjaldkirtilsfrumuæxli komu fram hjá karlkyns rottum. Gjöf darunavirs olli ekki tölfærðilega marktækri hækkun nýgengis nokkurra annarra góðkynja eða illkynja æxla í músum eða rottum. Talið er að þau lifrarfrumu- og

skjaldkirtilskrabbamein sem komu fram hjá nagdýrum hafi takmarkað gildi fyrir menn. Endurteknar gjafir darunavirs hjá rottum ollu virkjun á ensínum í lifrarfrymisögnum og auknu brotthvarfi skjaldkirtilshormóns, sem gerði rottur, en ekki menn, móttækilegar fyrir skjaldkirtilsæxlum. Við hæstu skammtana var magn darunavirs í útæðum (byggt á AUC) á milli 0,4 og 0,7 falt (mýs) og 0,7 og 1 falt (rottur) miðað við menn við ráðlagða meðferðarskammta.

Eftir gjöf darunavirs í 2 ár þar sem magnið var minna en eða jafnt magni hjá mönnum sáust breytingar á nýrum hjá músum (nýrnapiþluskemmd) og rottum (langvinnur, framsækinn nýrnakvilli).

Darunavir var ekki stökkbreytandi og hafði ekki eiturverkandi áhrif á erfðaeðni í samstæðu *in vitro* og *in vivo* rannsókna, þ.m.t. víxluð stökkbreyting í bakteríum (Ames), litningagalli í eitilfrumum úr mönnum og *in vivo* smákjarnapróf í músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Krospóvidón
Hýdroxýprópýl sellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Kísileraður örkristallaður sellulósi (Örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða)
Magnesíum sterat (E470b)

Filmuhúð:

Pólý(vínýl alkóhól)
Makrógól
Títan tvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Geymsluskilyrði eftir fyrstu opnun glass, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas (HDPE), lokað með PP barnaöryggisloki með þurrkefni:

- 30 töflur: 1 glas með 30 filmuhúðum töflum.
- 60 töflur: 2 glös með 30 filmuhúðum töflum.

- 90 töflur: 3 glös með 30 filmuhúðum töflum.
- 180 töflur: 6 glös með 30 filmuhúðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/005
 60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/006
 90 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/007
 180 filmuhúðaðar töflur: EU/1/17/1249/008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. janúar 2018
 Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Darunavir Krka 400 mg filmuhúðaðar töflur

darunavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af darunaviri.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

Dags. opnað: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1249/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/002 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/003 90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/004 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Darunavir Krka 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**LÍMMIDI á glas****1. HEITI LYFS**

Darunavir Krka 400 mg filmuhúðaðar töflur

darunavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af darunaviri.

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

Dags. opnað: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1249/001 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/002 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/003 90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/004 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Darunavir Krka 600 mg filmuhúðaðar töflur

darunavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af darunaviri.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

Dags. opnað: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1249/005 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/006 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/007 90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/008 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Darunavir Krka 600 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívitt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**LÍMMIDI á glas****1. HEITI LYFS**

Darunavir Krka 600 mg filmuhúðaðar töflur

darunavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af darunaviri.

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

Dags. opnað: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1249/005 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/006 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/007 90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/17/1249/008 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Darunavir Krka 800 mg filmuhúðaðar töflur

darunavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg af darunaviri.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

Dags. opnað: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1249/009 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/17/1249/010 60 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Darunavir Krka 800 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**LÍMMIDI á glas****1. HEITI LYFS**

Darunavir Krka 800 mg filmuhúðaðar töflur

darunavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg af darunaviri.

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

Dags. opnað: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1249/009 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/17/1249/010 90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Darunavir Krka 400 mg filmuhúðaðar töflur
Darunavir Krka 800 mg filmuhúðaðar töflur
darunavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Darunavir Krka og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Krka
3. Hvernig nota á Darunavir Krka
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Darunavir Krka
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Darunavir Krka og við hverju það er notað

Hvað er Darunavir Krka?

Darunavir Krka inniheldur virka efnið darunavir. Darunavir Krka er andretrovíruslyf notað til meðferðar við HIV (human immunodeficiency virus) sýkingu. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar. Darunavir Krka verkar með því að fækka HIV veirum í líkamanum. Með því styrkir það ónæmiskerfið og dregur úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingunni.

Við hverju er það notað?

Darunavir Krka 400 og 800 milligramma töflur eru notaðar til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn (3 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kílógrömm) sem eru sýktir af HIV og

- hafa ekki áður notað andretrovíruslyf.
- hjá ákveðnum sjúklingum sem hafa áður notað andretrovíruslyf (læknirinn mun segja til um það).

Darunavir Krka verður að nota ásamt litlum skammti af ritonaviri og öðrum lyfjum við HIV sýkingu. Læknirinn mun ræða við þig um það hvaða lyfjasamsetning hentar þér best.

2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Krka

Ekki má nota Darunavir Krka

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir darunaviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **alvarlegan lifrarsjúkdóm**. Spyðu lækinn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbóttarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Ekki má nota Darunavir Krka samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækinn um að nota önnur lyf í staðinn.

Lyf	Tilgangur lyfsins
<i>Avanafil</i>	við rístruflunum
<i>Astemizol eða terfenadin</i>	við ofnæmiseinkennum

<i>Triazolam og midazolam (ef það er tekið inn)</i>	við svefnleysi og/eða kvíða
<i>Cisaprid</i>	við ákveðnum einkennum frá maga
<i>Colchicin (ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarrvandamál)</i>	við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt
<i>Lurasidon, pimozið, quetiapín eða sertindol</i>	geðlyf
<i>Ergotalkalóíðar, t.d. ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín og metýlrgonovín</i>	við mígrenishöfuðverk
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradín, kinidín, ranolazín</i>	við ákveðnum hjartasjúkdómum, t.d. hjartsláttartruflunum
<i>Lovastatin, simvastatin og lomitapid</i>	blóðfitulækkandi
<i>Rifampicín</i>	til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum
<i>Samsett lyf sem innihalda lopinavír/ritonavír</i>	þessi lyf við HIV sýkingu tilheyrir sama lyfjaflokki og Darunavír Krka
<i>Elbasvír/grazoprevír</i>	við lifrabólgu C sýkingu
<i>Alfuzosín</i>	við stækkuðum blóðruhálskirtli
<i>Sildenafil</i>	við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum
<i>Ticagrelór</i>	dregur úr kekkjamyndun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall
<i>Naloxegól</i>	við hægðatregðu af völdum ópíóíða
<i>Dapoxetín</i>	við bráðu sáðláti
<i>Domperidon</i>	við ógleði og uppköstum

Notið ekki Darunavír Krka samhliða vöru sem inniheldur jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Darunavír Krka er notað.

Darunavír Krka læknar ekki HIV sýkingu.

Þeir sem nota Darunavír Krka geta áfram fengið sýkingar og aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingunni. Hafa skal samband við lækinn reglulega.

Þeir sem nota Darunavír Krka geta fengið húðútbrot. Í fáum tilvikum geta útbrot orðið alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg. Hafðu samband við lækinn í hvert skipti sem þú færð útbrot.

Hjá sjúklingum sem nota Darunavír Krka og raltegravír (við HIV sýkingu) geta útbrot (venjulega væg til í meðallagi mikil) komið oftar fram en hjá sjúklingum sem nota annað hvort lyfið í sitt hvoru lagi.

Segðu læknum frá ástandi þínu FYRIR meðferð og MEDAN á meðferð stendur

Athugaðu vel eftirfarandi atriði og segðu læknum frá því ef eitthvert þeirra á við um þig.

- Segðu læknum frá því ef þú hefur áður fengið **einkenni frá lifur**, þ.m.t. lifrabólgu B eða C sýkingu. Vera má að læknirinn meti hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með áður en hann ákveður hvort þú mátt nota Darunavír Krka.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **sykursýki**. Darunavír Krka gæti aukið blóðsykur.
- Segðu læknum tafarlaust frá því ef vart verður **einkenna sýkingar** (t.d. stækkaðir eitlar og hiti). Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar, geta einkenni bólgu vegna fyrri sýkinga komið upp aftur stuttu eftir að meðferð við HIV sýkingu hefst. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans, sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- Til viðbótar við tækifærissýkingamar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að

fá nauðsynlega meðferð.

- Segðu læknum frá því ef þú ert með **dreyrasýki**. Darunavir Krka gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **ofnæmi fyrir sulfonamíðum** (t.d. notuð við ákveðnum sýkingum).
- Segðu læknum frá því ef vart verður einhverja **kvilla sem tengjast vöðvum eða beinum**. Sumir sjúklingar sem eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum geta fengið beinsjúkdóm sem nefnist beindrep (drep kemst í beinvefinn vegna þess að blóð kemst ekki lengur til beinsins). Lengd samsettrar meðferðar með andretróveirulyfjum, notkun barkstera, neysla áfengis, alvarleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull og fleira getur verið meðal áhættuþátta þessa sjúkdóms. Einkenni beindreps eru stirðleiki í liðum, sársauki og verkir (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfðileikar við hreyfingar. Komi einhver þessara einkenna fram skal hafa samband við lækni.

Aldraðir

Darunavir Krka hefur einungis verið notað handa fáum sjúklingum eldri en 65 ára. Þeir sem tilheyra þessum aldurshópi eiga að ræða við lækinn um hvort þeir geti notað Darunavir Krka.

Börn og unglingar

Darunavir Krka 400 eða 800 milligramma töflurnar eru ekki ætlaðar börnum yngri en 3 ára eða sem eru léttari en 40 kílógrömm.

Notkun annarra lyfja samhliða Darunavir Krka

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð.

Sum lyf **má ekki nota samhliða** Darunavir Krka. Þessi lyf eru talin upp hér að framan undir fyrirsögninni „**Ekki má nota Darunavir Krka samhliða neinu eftirtalinna lyfja:**“

Yfirleitt má nota Darunavir Krka samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). Darunavir Krka, ásamt cobicistati eða ritonaviri, hefur ekki verið rannsakað með öllum próteasahemlum og ekki má nota það með öðrum HIV próteasahemlum. Í sumum tilfellum getur þurft að breyta skömmtum annarra lyfja. Segðu því læknum alltaf frá því ef notuð eru önnur lyf við HIV sýkingu og fylgdu nákvæmlega leiðbeiningum læknisins um hvaða lyf má nota saman.

Dregið getur úr áhrifum Darunavir Krka ef eitthvað af eftirtöldu er notað samhliða. Látið lækinn vita ef þú notar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (krampalyf)
- *Dexametason* (barksteri)
- *Efavirenz* (HIV sýking)
- *Rifapentin, rifabutin* (lyf til að meðhöndla sýkingar eins og berkla)
- *Saquinavir* (HIV sýking).

Notkun Darunavir Krka getur haft áhrif á verkun eftirtalinna lyfja og lækinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur. Látið lækinn vita ef þú notar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (við hjartasjúkdómum) vegna þess að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir geta aukist.
- *Apixaban, dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til að draga úr blóðstorknun) vegna þess að breytingar geta komið fram varðandi verkun þess og aukaverkanir.
- Getnaðarvarnarlyf með hormónum sem innihalda estrogen og uppbótarmeðferð með hormónum. Darunavir Krka getur dregið úr verkun slíkra lyfja. Þegar um getnaðarvarnarlyf er að ræða er ráðlagt að nota annars konar getnaðarvarnarlyf sem ekki innihalda hormón.
- *Etinylestradiol/drospirenon*. Darunavir Krka getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenona.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til að draga úr kólesteróli). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Læknirinn mun leggja mat á það hvaða kólesteróllækkandi meðferð hentar best hverjum og einum.

- *Clarithromycin* (sýklalyf).
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til að bæla ónæmiskerfið) vegna þess að vera má að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir aukist.
- *Barkstera, þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að lækirinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *Buprenorphin/naloxon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópióíða).
- *Salmeterol* (astmalyf).
- *Artemeter/lumefantrín* (samsett lyf við malaríu).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til að meðhöndla krabbamein).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (við rístruflunum eða til að meðhöndla hjarta- og lungnasjúkdóm sem kallast lungnaslagæðaháþrýstingur).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (við lifrabólgu C sýkingu).
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (verkjalyf).
- *Fesoterodin, solifenacin* (við þvagfærasjúkdómum).

Lækirinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum eftirfarandi lyfja því vera má að samhliða notkun með Darunavir Krka hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir Darunavir Krka. Látið lækinn vita ef þú notar:

- *Dabigatran etexilat, edoxaban, warfarin* (til að draga úr blóðstorknun)
- *Alfentanil* (stungulyf, öflugt og stuttverkandi verkjalyf sem er notað við skurðaðgerðir)
- *Digoxin* (við ákveðnum hjartasjúkdómum)
- *Clarithromycin* (sýklalyf)
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (við sveppasýkingum). Ekki skal nota voriconazol nema að undangengnu mati lækis.
- *Rifabutin* (við bakteríusýkingum)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (við rístruflunum eða háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (við þunglyndi og kvíða)
- *Maraviroc* (við HIV sýkingu)
- *Metadon* (við ópióíð ávanabindingu)
- *Carbamazepin, clonazepam* (til að koma í veg fyrir flog eða við ákveðnum gerðum taugaverkja)
- *Colchicin* (við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt)
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum)
- *Metformin* (við sykursýki tegund 2).

Þetta er **ekki** tæmandi listi af lyfjum. Látið lækinn vita um **öll** önnur lyf sem eru notuð.

Notkun Darunavir Krka með mat eða drykk

Sjá kafla 2 „Hvernig nota á Darunavir Krka“.

Meðganga og brjóstgjöf

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki að nota Darunavir Krka ásamt ritonaviri nema lækirinn ráðleggi það sérstaklega. Þungaðar konur eiga ekki að nota darunavir ásamt cobicistati.

Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungabörnum á brjósti, eiga konur ekki að gefa brjóst séu þær í meðferð með Darunavir Krka.

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Þeir sem finna fyrir sundli eftir notkun Darunavir Krka mega hvorki nota vélar né stunda akstur þar til þetta er liðið hjá.

3. Hvernig nota á Darunavir Krka

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur mælt fyrir um. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota Darunavir Krka og ritonavir án þess að hafa samráð við lækinn.

Eftir að meðferð hefur verið hafin má ekki breyta skömmtunum, lyfjaformi eða hætta meðferð nema í samráði við lækinn.

Darunavir Krka 400 og 800 milligramma töflur á einungis að nota til þess að ná 800 milligramma skammti einu sinni á sólarhring.

Þetta lyf er einungis fánlegt sem filmuhúðaðar töflur og hentar því ekki fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt heilum töflum, t.d. ung börn. Kanna skal hvort ekki séu fánleg hentugri lyfjaform sem innihalda darunavir til notkunar hjá þessum sjúklingum.

Skammtar fyrir fullorðna sem ekki hafa áður notað andretróveirulyf (lækinn mun segja til um það)

Venjulegur skammtur af Darunavir Krka er 800 milligrömm (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af Darunavir Krka eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af Darunavir Krka) einu sinni á sólarhring.

Þú verður að nota Darunavir Krka daglega og alltaf með 100 milligrömmum af ritonaviri og með mat. Darunavir Krka verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með ritonaviri og mat. Þú verður að fá þér mat eða snarl minnst 30 mínútum áður en þú tekur Darunavir Krka og ritonavir. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota Darunavir Krka og ritonavir án þess að hafa samráð við lækinn.

Leiðbeiningar fyrir fullorðna

- Taktu tvær 400 milligramma töflur eða eina 800 milligramma töflu einu sinni á sólarhring á sama tíma hvern dag.
- Taktu Darunavir Krka alltaf með 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Taktu Darunavir Krka með mat.
- Gleyptu töflurnar með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með Darunavir Krka og ritonaviri eins og lækinn mælir fyrir um.

Skammtar fyrir fullorðna sem hafa áður notað andretróveirulyf (lækinn mun segja til um það)

Verið getur að þú þurfir annars konar skammt af Darunavir Krka sem ekki er hægt að gefa með 400 eða 800 milligramma töflum. Aðrir styrkleikar af Darunavir Krka eru fánlegir.

Skammturinn er annaðhvort:

- 800 milligrömm Darunavir Krka (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af Darunavir Krka eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af Darunavir Krka) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

EDA

- 600 milligrömm Darunavir Krka (1 tafla sem inniheldur 600 milligrömm af Darunavir Krka) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring.

Vinsamlegast ræddu við lækinn um hvaða skammtur er réttur fyrir þig.

Skammtar ásamt ritonaviri fyrir börn 3 ára og eldri sem eru þyngri en 40 kíló og sem hafa ekki áður notað andretróveirulyf (læknirinn mun segja til um það)

- Venjulegur skammtur af Darunavir Krka er 800 milligrömm (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af Darunavir Krka eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af Darunavir Krka) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

Skammtar ásamt ritonaviri fyrir börn 3 ára og eldri sem eru þyngri en 40 kíló og sem hafa áður notað andretróveirulyf (læknir barnsins þíns mun segja til um það)

Skammturinn er annaðhvort:

- 800 milligrömm Darunavir Krka (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af Darunavir Krka eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af Darunavir Krka) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

EÐA

- 600 milligrömm Darunavir Krka (1 tafla sem inniheldur 600 milligrömm af Darunavir Krka) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring.

Vinsamlegast ræddu við lækinn um hvaða skammtur er réttur fyrir þig.

Leiðbeiningar fyrir börn 3 ára og eldri sem eru þyngri en 40 kílógrömm, ásamt ritonaviri

- Taktu 800 milligrömm af Darunavir Krka (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af Darunavir Krka eða 1 töflu sem inniheldur 800 milligrömm af Darunavir Krka) einu sinni á sólarhring á sama tíma hvern dag.
- Taktu Darunavir Krka alltaf með 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Taktu Darunavir Krka með mat.
- Gleyptu töflurnar með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með Darunavir Krka og ritonaviri eins og læknirinn mælir fyrir um.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef gleymist að taka Darunavir Krka

Ef þú uppgötvar **innan 12 klst.** að þú hefur gleymt að taka töflur, skaltu taka þær tafarlaust. Ávallt skal taka þær með ritonaviri og mat. Ef þú uppgötvar þetta **eftir 12 klst.**, skaltu sleppa skammtinum og taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp eftir töku Darunavir Krka og ritanovirs

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir töku lyfsins skaltu taka annan skammt af Darunavir Krka og ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir töku lyfsins skaltu ekki taka annan skammt af Darunavir Krka og ritonaviri fyrr en komið er að næsta skammti samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Hafðu samband við lækinn ef þú hefur misst af skammti eða kastað upp og **ert ekki viss um** hvað skuli gera.

Ef hætt er að nota Darunavir Krka án þess að hafa samband við lækinn fyrst

Lyf við HIV sýkingu geta látið þér líða betur. Enda þótt þér líði betur skaltu ekki hætta að nota Darunavir Krka. Hafðu fyrst samband við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn vita ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram

Greint hefur verið frá lifrarvandamálum sem geta stundum verið alvarleg. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf áður en notkun Darunavir Krka hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftár ef þú ert með langvinna lifrabólgu B eða C sýkingu, því þá er meiri hættan á að fram komi lifrarvandamál. Ræddu við lækninn um einkenni lifrarvandamála. Þau geta m.a. verið gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar, dökkt (telitað) þvág, ljósar hægðir, ógleði, uppköst, lystarleysi eða verkur, eymsli eða verkur og óþægindi hægra megin neðan rifbeina.

Húðútbrot (algengari þegar lyfið er notað samhliða raltegraviri), kláði. Útbrotin eru yfirleitt væg eða í meðallagi slæm. Húðútbrot geta einnig verið einkenni um mjög sjaldgæft, alvarlegt ástand. Mikilvægt er að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun Darunavir Krka.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir voru sykursýki (algengar) og bólga í brisi (sjaldgæfar).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- niðurgangur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)

- uppköst, ógleði, kvíðverkur eða uppþemba, meltingartruflun, vindgangur.
- höfuðverkur, þreyta, sundl, svefnhöfði, dofi, stingir eða verkur í höndum eða fótum, máttleysi, erfiðleikar við að sofna.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)

- brjóstverkur, breytingar á hjartalínuriti, hraður hjartsláttur
- skert eða óeðlilegt húðskyn, náladofi, athyglistruflanir, minnisleysi, jafnvægistruflanir.
- mæði, hósti, blóðnasir, erting í hálsi.
- bólga í maga eða munni, brjóstsviði, klígja, munnþurrkur, óþægindi í maga, hægðatregða, ropi.
- nýrnabilun, nýrnasteinar, erfiðleikar við þvág, tíð eða mikil þvág, stundum að nóttu til.
- ofsakláði, veruleg bólga í húð og öðrum vefjum (oftast vörum eða augum), exem, óhófleg svitamyndun, nætursviti, hárlos, bólur, hreistruð húð, mislitun nagla.
- vöðvaverkir, vöðvakrampar eða -máttleysi, verkir í útlimum, beinþynning.
- hægari skjaldkirtilsvirkni. Þetta má greina með blóðprófum.
- hár blóðþrýstingur, roði.
- rauð eða þurr augu.
- hækkaður líkamshiti, þroti á fótleggjum vegna vöðvasöfnunar, lasleiki, viðkvæmni, verkur.
- einkenni sýkingar, áblástur (herpes simplex).
- ristuflanir, brjóstastækkun hjá körlum.
- svefnvandamál, syfja, geðdeyfð, kvíði, óeðlilegir draumar, kyndeyfð.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)

- viðbrögð sem kallast DRESS [mikil útbrot sem stundum fylgir hiti, þreyta, bólga í andliti eða eitlum, eósíníklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot.
- sjóntruflanir.
- kuldahrollur, óeðlileg líðan.
- ruglástand eða vistarfíring, skapsveiflur, eirðarleysi.
- yfirlið, flogaköst, breytt eða ekkert bragðskyn.
- munnangur, blóðuppköst, bólga í vörum, þurrar varir, skán á tungu.
- nefrennsli.
- húðsár, þurr húð.

- stífleiki í vöðvum eða liðum, liðverkir með eða án bólgu.
- breytingar sem tengjast blóðfrumum og samsetningu blóðsins. Þessar breytingar geta komið fram í blóðrannsóknnum og/eða þvagprófum. Læknirinn mun útskýra þetta. Dæmi um þessar breytingar eru: aukning sumra hvíttra blóðfrumna.
- darunavir kristallar í nýrum sem valda nýrnasjúkdómi.

Sumar aukaverkanir eru dæmigerðar fyrir lyf við HIV sýkingu í sama flokki og Darunavir Krka. Þær eru:

- verkir, eymsli eða máttleysi í vöðvum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur þessi röskun í vöðvunum verið alvarleg.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Darunavir Krka

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.
Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Darunavir Krka inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur 400 milligrömm eða 800 milligrömm af darunaviri.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, krosópóvidón, hýdroxýprópýl sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, kísileraður örkristallaður sellulósi (örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða) og magnesíum sterat (E470b) í töflukjarnanum og pólý(vínýl alkóhól), makrógól, títan tvíoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172) – einungis 400 milligramma filmuhúðaðar töflur og rautt járnnoxíð (E172) í filmuhúðinni.

Lýsing á útliti Darunavir Krka og pakkingastærðir

Darunavir Krka 400 mg filmuhúðaðar töflur (töflur):

Gulbrúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur (töflur), ígreyphtar með S1 á annarri hliðinni. Töflustærð: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg filmuhúðaðar töflur (töflur):

Rauðbrúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur (töflur), ígreyphtar með S3 á annarri hliðinni. Töflustærð: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka 400 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í glösum sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur (1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum), 60 filmuhúðaðar töflur (2 glös með 30 filmuhúðuðum töflum), 90 filmuhúðaðar töflur (3 glös með 30 filmuhúðuðum töflum) og 180 filmuhúðaðar töflur (6 glös með 30 filmuhúðuðum töflum) í öskju.

Darunavir Krka 800 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í glösum sem innihalda 30 filmuhúðaðar

töflur (1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum) og 90 filmuhúðaðar töflur (3 glös með 30 filmuhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður íÍtarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Darunavir Krka 600 mg filmuhúðaðar töflur darunavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Darunavir Krka og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Krka
3. Hvernig nota á Darunavir Krka
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Darunavir Krka
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Darunavir Krka og við hverju það er notað

Hvað er Darunavir Krka?

Darunavir Krka inniheldur virka efnið darunavir. Darunavir Krka er andretróveirulyf notað til meðferðar við HIV (human immunodeficiency virus) sýkingu. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar. Darunavir Krka verkar með því að fækka HIV veirum í líkamanum. Með því styrkir það ónæmiskerfið og dregur úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingunni.

Við hverju er það notað?

Darunavir Krka er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn, 3 ára og eldri sem eru a.m.k. 15 kíló, sem eru sýkt af HIV og hafa áður notað önnur andretróveirulyf.

Darunavir Krka verður að nota ásamt litlum skammti af ritonaviri og öðrum lyfjum við HIV sýkingu. Læknirinn mun ræða við þig um það hvaða lyfjasamsetning hentar þér best.

2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Krka

Ekki má nota Darunavir Krka

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **alvarlegan lifrarsjúkdóm**. Spyðu lækinn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbóttarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Ekki má nota Darunavir Krka samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækinn um að nota önnur lyf í staðinn.

Lyf	Tilgangur lyfsins
<i>Avanafil</i>	við rístruflunum
<i>Astemizol eða terfenadin</i>	við ofnæmiseinkennum
<i>Triazolam og midazolam</i> (ef það er tekið inn)	við svefnleysi og/eða kvíða
<i>Cisaprid</i>	við ákveðnum einkennum frá maga
<i>Colchicin</i> (ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarávandamál)	við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt

Lyf	Tilgangur lyfsins
<i>Lurasidon, pimozið, quetiapín eða sertindol</i>	geðlyf
<i>Ergotalkalóíðar, t.d. ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín og metýlergonovín</i>	við mígrenishöfuðverk
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradín, kinidín, ranolazín</i>	við ákveðnum hjartasjúkdómum, t.d. hjartsláttartruflunum
<i>Lovastatin, simvastatin og lomitapid</i>	blóðfitulækkandi
<i>Rifampicín</i>	til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum
<i>Samsett lyf sem innihalda lopinavír/ritonavír</i>	þessi lyf við HIV sýkingu tilheyrir sama lyfjaflokki og Darunavír Krka
<i>Elbasvír/grazoprevír</i>	við lifrabólgu C sýkingu
<i>Alfuzosín</i>	við stækkuðum blöðruhálskirtli
<i>Sildenafil</i>	við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum
<i>Ticagrelór</i>	dregur úr kekkjamyndun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall
<i>Naloxegól</i>	við hægðatregðu af völdum ópíóíða
<i>Dapoxetín</i>	við bráðu sáðláti
<i>Domperidón</i>	við ógleði og uppköstum

Notið ekki Darunavír Krka samhliða vöru sem inniheldur jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Darunavír Krka er notað.

Darunavír Krka lækna ekki HIV sýkingu.

Þeir sem nota Darunavír Krka geta áfram fengið sýkingar og aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingunni. Hafa skal samband við lækinn reglulega.

Þeir sem nota Darunavír Krka geta fengið húðútbrot. Í fáum tilvikum geta útbrot orðið alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg. Hafðu samband við lækinn í hvert skipti sem þú færð útbrot.

Hjá sjúklingum sem nota Darunavír Krka og raltegravír (við HIV sýkingu) geta útbrot (venjulega væg til í meðallagi mikil) komið oftar fram en hjá sjúklingum sem nota annað hvort lyfið í sitt hvoru lagi.

Segðu læknum frá ástandi þínu FYRIR meðferð og MEÐAN á meðferð stendur

Athugaðu vel eftirfarandi atriði og segðu læknum frá því ef eitthvert þeirra á við um þig.

- Segðu læknum frá því ef þú hefur áður fengið **einkenni frá lifur**, þ.m.t. lifrabólgu B eða C sýkingu. Vera má að læknirinn meti hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með áður en hann ákveður hvort þú mátt nota Darunavír Krka.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **sýkursýki**. Darunavír Krka gæti aukið blóðsykur.
- Segðu læknum tafarlaust frá því ef vart verður **einkenna sýkingar** (t.d. stækkaðir eitlar og hiti). Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar, geta einkenni bólgu vegna fyrri sýkinga komið upp aftur stuttu eftir að meðferð við HIV sýkingu hefst. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans, sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **dreyrasýki**. Darunavír Krka gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **ofnæmi fyrir sulfonamíðum** (t.d. notuð við ákveðnum

sýkingum).

- Segðu læknum frá því ef vart verður einhverra **kvilla sem tengjast vöðvum eða beinum**. Sumir sjúklingar sem eru í samsettri meðferð með andretrovírylfjum geta fengið beinsjúkdóm sem nefnist beindrep (drep kemst í beinvefinn vegna þess að blóð kemst ekki lengur til beinsins). Lengd samsettrar meðferðar með andretrovírylfjum, notkun barkstera, neysla áfengis, alvarleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull og fleira getur verið meðal áhættuþátta þessa sjúkdóms. Einkenni beindreps eru stíðleiki í liðum, sársauki og verkir (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar við hreyfingar. Komi einhver þessara einkenna fram skal hafa samband við lækni.

Aldraðir

Darunavir Krka hefur einungis verið notað handa fáum sjúklingum eldri en 65 ára. Þeir sem tilheyra þessum aldurshópi eiga að ræða við læknum um hvort þeir geti notað Darunavir Krka.

Börn og unglingar

Ekki má nota Darunavir Krka handa börnum sem eru yngri en 3 ára eða sem vega minna en 15 kíló.

Notkun annarra lyfja samhliða Darunavir Krka

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð.

Sum lyf **má ekki nota samhliða** Darunavir Krka. Þessi lyf eru talin upp hér að framan undir fyrirsögninni „**Ekki má nota Darunavir Krka samhliða neinu eftirtalinna lyfja:**“

Yfirleitt má nota Darunavir Krka samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). Darunavir Krka, ásamt ritonavíri, hefur ekki verið rannsakað með öllum próteasahemlum og ekki má nota það með öðrum HIV próteasahemlum. Í sumum tilfellum getur þurft að breyta skömmtum annarra lyfja. Segðu því læknum alltaf frá því ef notuð eru önnur lyf við HIV sýkingu og fylgdu nákvæmlega leiðbeiningum læknisins um hvaða lyf má nota saman.

Dregið getur úr áhrifum Darunavir Krka ef eitthvað af eftirtöldu er notað samhliða. Látið læknum vita ef þú notar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (krampalyf)
- *Dexametason* (barksteri)
- *Efavirenz* (HIV sýking)
- *Rifapentin, rifabutin* (lyf til að meðhöndla sýkingar eins og berkla)
- *Saquinavir* (HIV sýking).

Notkun Darunavir Krka getur haft áhrif á verkun eftirtalinna lyfja og lækningin gæti viljað gera viðbótar blóðprufur. Látið læknum vita ef þú notar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (við hjartasjúkdómum) vegna þess að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir geta aukist.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (til að draga úr blóðstorknun) vegna þess að breytingar geta komið fram varðandi verkun þess og aukaverkanir.
- Getnaðarvarnarlyf með hormónum sem innihalda estrogen og uppbótarmeðferð með hormónum. Darunavir Krka getur dregið úr verkun slíkra lyfja. Þegar um getnaðarvarnarlyf er að ræða er ráðlagt að nota annars konar getnaðarvarnir sem ekki innihalda hormón.
- *Etinylestradiol/drospirenon*. Darunavir Krka getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenona.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til að draga úr kólesteróli). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Lækningin mun leggja mat á það hvaða kólesteróllækkandi meðferð hentar best hverjum og einum.
- *Clarithromycin* (sýklalyf).
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til að bæla ónæmiskerfið) vegna þess að vera má að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir aukist.
- *Barkstera, þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum

og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir læknisfræðilegt mat og þannig að lækningin fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.

- *Buprenorphin/naloxon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópíóíða).
- *Salmeterol* (astmalyf).
- *Artemeter/lumefantrín* (samsett lyf við malaríu).
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til að meðhöndla krabbamein).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (við rístruflunum eða til að meðhöndla hjarta- og lungnasjúkdóm sem kallast lungnaslagæðaháþrýstingur).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (við lifrabólgu C sýkingu).
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (verkjalyf).
- *Fesoterodin, solifenacin* (við þvagfærasjúkdómum).

Læknirinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum eftirfarandi lyfja því vera má að samhliða notkun með Darunavir Krka hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir Darunavir Krka. Látið lækninn vita ef þú notar:

- *Dabigatran etexilat, edoxaban, warfarin* (til að draga úr blóðstorknun)
- *Alfentanil* (stungulyf, öflugt og stuttverkandi verkjalyf sem er notað við skurðaðgerðir)
- *Digoxin* (við ákveðnum hjartasjúkdómum)
- *Clarithromycin* (sýklalyf).
- *Itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (við sveppasýkingum). Ekki skal nota voriconazol nema að undangengnu mati læknis.
- *Rifabutin* (við bakteríusýkingum)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (við rístruflunum eða háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (við þunglyndi og kvíða)
- *Maraviroc* (við HIV sýkingu)
- *Metadon* (við ópíóíð ávanabindingu)
- *Carbamazepin, clonazepam* (til að koma í veg fyrir flog eða við ákveðnum gerðum taugaverkja)
- *Colchicin* (við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt)
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazon, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum)

Þetta er **ekki** tæmandi listi af lyfjum. Látið lækninn vita um **öll** önnur lyf sem eru notuð.

Notkun Darunavir Krka með mat eða drykk

Sjá kafla 2 „Hvernig nota á Darunavir Krka“.

Meðganga og brjóstgjöf

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki að nota Darunavir Krka ásamt ritonaviri nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega. Þungaðar konur eiga ekki að nota darunavir ásamt cobicistati.

Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungabörnum á brjósti, eiga konur ekki að gefa brjóst séu þær í meðferð með Darunavir Krka.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.

Akstur og notkun véla

Þeir sem finna fyrir sundli eftir notkun Darunavir Krka mega hvorki nota vélar né stunda akstur þar til þetta er liðið hjá.

3. Hvernig nota á Darunavir Krka

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og lækningurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota Darunavir Krka eða ritonavir án þess að hafa samráð við lækninginn.

Eftir að meðferð hefur verið hafin má ekki breyta skömmtunum, lyfjaformi eða hætta meðferð nema í samráði við lækninginn.

Ekki má tryggja eða mylja Darunavir Krka 600 milligramma filmuhúðaðar töflur. Þessi styrkleiki hentar ekki fyrir skammta sem eru minni en 600 milligrömm. Ekki er hægt að gefa allar skammtastærðir fyrir börn með þessu lyfi. Aðrir töflustyrkleikar og önnur darunavir lyfjaform eru fáanleg.

Skammtar fyrir fullorðna sem ekki hafa áður notað andretróveirulyf (læknirinn mun segja til um það)

Þú munt þurfa aðra skammtastærð sem ekki er hægt að ná með 600 milligramma töflunum. Aðrir styrkleikar af Darunavir Krka eru fáanlegir.

Skammtar fyrir fullorðna sem hafa áður notað andretróveirulyf (læknirinn mun segja til um það)

Skammturinn er annaðhvort:

- 600 milligrömm Darunavir Krka (1 tafla sem inniheldur 600 milligrömm af Darunavir Krka) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring.

EÐA

- 800 milligrömm Darunavir Krka (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af Darunavir Krka eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af Darunavir Krka) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring. Darunavir Krka 400 milligramma og 800 milligramma töflur á einungis að nota til þess að ná 800 milligramma skammti einu sinni á sólarhring.

Vinsamlegast ræddu við lækninginn um hvaða skammtur er réttur fyrir þig.

Leiðbeiningar fyrir fullorðna

- Ávallt skal nota Darunavir Krka með ritonaviri. Darunavir Krka verkar ekki sem skyldi án ritonavirs.
- Taka skal eina 600 milligramma Darunavir Krka töflu að morgni, ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Taka skal eina 600 milligramma Darunavir Krka töflu að kvöldi, ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Takið Darunavir Krka með mat. Darunavir Krka verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með mat. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir.
- Gleypið töflurnar með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.

Skammtar fyrir börn, 3 ára og eldri, sem eru a.m.k. 15 kíló og hafa ekki áður fengið andretróveirulyf (læknir barnsins mun segja til um það)

Læknirinn mun ákvarða réttan skammt til notkunar einu sinni á sólarhring sem miðast við þyngd barnsins (sjá töflu hér á eftir). Þessi skammtur má ekki vera stærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna, sem er 800 milligrömm Darunavir Krka ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

Læknirinn mun láta þig vita hversu margar Darunavir Krka töflur og hversu mikið ritonavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka.

Þyngd	Darunavir skammtur er	Einn ritonavir ^a skammtur er
15 til 30 kíló	600 milligrömm	100 milligrömm
30 til 40 kíló	675 milligrömm	100 milligrömm

meira en 40 kíló	800 milligrömm	100 milligrömm
------------------	----------------	----------------

^a ritonavir mixtúra, lausn: 80 milligrömm á hvern millilítra

Skammtar fyrir börn, 3 ára og eldri, sem eru a.m.k. 15 kíló og sem hafa áður notað andretróveirulyf (læknir barnsins mun segja til um það)

Læknirinn mun ákvarða réttan skammt með tilliti til þyngdar barnsins (sjá töfluna hér á eftir). Læknirinn mun ákvarða hvort skammtur einu sinni á sólarhring eða tvisvar sinnum á sólarhring henti barninu. Þessi skammtur má ekki vera hærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna, sem er 600 milligrömm Darunavir Krka ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða 800 milligrömm Darunavir Krka ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring. Læknirinn mun láta þig vita hversu margar Darunavir Krka töflur og hversu mikið ritonavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka. Töflur í lægri styrkleikum eru fáanlegar til að ná fram viðeigandi skömmtum.

Læknirinn mun ákveða hvort Darunavir Krka töflur henta barninu.

Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring

Þyngd	Einn skammtur er
15 til 30 kíló	375 milligrömm darunavir + 50 milligrömm ritonavir tvisvar á sólarhring
30 til 40 kíló	450 milligrömm darunavir + 60 milligrömm ritonavir tvisvar á sólarhring
meira en 40 kíló *	600 milligrömm darunavir + 100 milligrömm ritonavir tvisvar á sólarhring

* Læknir barnsins mun segja til um hvort nota megi Darunavir Krka 800 milligrömm einu sinni á sólarhring fyrir börn eldri en 12 ára sem vega a.m.k. 40 kíló. Ekki er hægt að gefa það með 600 milligramma töflunum. Aðrir styrkleikar af Darunavir Krka eru fáanlegir.

Skammtur einu sinni á sólarhring

Þyngd	Darunavir skammtur er	Einn ritonavir ^a skammtur er
15 til 30 kíló	600 milligrömm	100 milligrömm
30 til 40 kíló	675 milligrömm	100 milligrömm
meira en 40 kíló	800 milligrömm	100 milligrömm

^a ritonavir mixtúra, lausn: 80 milligrömm á hvern millilítra

Leiðbeiningar fyrir börn

- Barnið verður ávallt að taka Darunavir Krka með ritonaviri. Darunavir Krka verkar ekki sem skyldi án ritonavirs.
- Barnið verður að taka viðeigandi skammta af Darunavir Krka og ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða einu sinni á sólarhring. Ef Darunavir Krka hefur verið ávísað tvisvar sinnum á sólarhring verður barnið að taka einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi. Læknir barnsins mun ákveða viðeigandi skammtaáætlun fyrir barnið.
- Barnið verður að taka Darunavir Krka með mat. Darunavir Krka verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með mat. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir.
- Barnið verður að gleypa töflurnar með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.

Ef tekinn er stærri skammtur af Darunavir Krka en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef gleymist að taka Darunavir Krka

Ef þú uppgötvar **innan 6 klst.** að þú hefur gleymt að taka töflur, skaltu taka þær tafarlaust. Ávallt skal taka þær með ritonaviri og mat. Ef þú uppgötvar þetta **eftir 6 klst.**, skaltu sleppa skammtinum og taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp eftir töku Darunavir Krka og ritonavirs

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir töku lyfsins skaltu taka annan skammt af Darunavir Krka og ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir töku lyfsins skaltu ekki taka annan skammt af Darunavir Krka og ritonaviri fyrr en komið er að næsta skammti samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Hafðu samband við lækinn ef þú hefur misst af skammti eða kastað upp og ert ekki viss um hvað skuli gera.

Ekki hætta að nota Darunavir Krka án þess að hafa samband við lækinn fyrst

Lyf við HIV sýkingu geta látið þér líða betur. Enda þótt þér líði betur skaltu ekki hætta að nota Darunavir Krka. Hafðu fyrst samband við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV meðferð stendur getur líkamspýngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækinn vita ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram

Greint hefur verið frá lifrарvandanámum sem geta stundum verið alvarleg. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf áður en notkun Darunavir Krka hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftár ef þú ert með langvinna lifrарbólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættá á að fram komi lifrарvandanám. Ræddu við lækinn um einkenni lifrарvandamála. Þau geta m.a. verið gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar, dökkt (telitað) þvag, ljósar hægðir, ógleði, uppköst, lystarleysi eða verkur, eymsli eða verkur og óþægindi hægra megin neðan rifbeina.

Húðútbrot (algengari þegar lyfið er notað samhliða raltegraviri), kláði. Útbrotin eru yfirleitt væg eða í meðallagi slæm. Húðútbrot geta einnig verið einkenni um mjög sjaldgæft, alvarlegt ástand. Mikilvægt að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun Darunavir Krka.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir voru sykursýki (algengar) og bólga í brisi (sjaldgæfar).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- niðurgangur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)

- uppköst, ógleði, kviðverkur eða uppþemba, meltingartruflun, vindgangur.
- höfuðverkur, þreyta, sundl, svefnhöfði, dofi, stingir eða verkur í höndum eða fótum, máttleysi, erfíðleikar við að sofna.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)

- brjóstverkur, breytingar á hjartalínuriti, hraður hjartsláttur.
- skert eða óeðlilegt húðskyn, náladofi, athyglistruflanir, minnisleysi, jafnvægistruflanir.
- mæði, hósti, blóðnasir, erting í hálsi.
- bólga í maga eða munni, brjóstsviði, klígia, munnþurrkur, óþægindi í maga, hægðatregða, ropi.
- nýrnabilun, nýrnasteinar, erfíðleikar við þvaglát, tíð eða mikil þvaglát, stundum að nóttu til.
- ofsakláði, veruleg bólga í húð og öðrum vefjum (oftast vörum eða augum), exem, óhófleg svitamyndun, nætursviti, hárlos, bólur, hreistruð húð, mislitun nagla.
- vöðvaverkir, vöðvakrampar eða -máttleysi, verkir í útlimum, beinþynning.
- hægari skjaldkirtilsvirkni. Þetta má greina með blóðprófum.
- hár blóðþrýstingur, roði.
- rauð eða þurr augu.
- hækkaður líkamshiti, þroti á fótleggjum vegna vöðvasöfnunar, lasleiki, viðkvæmni, verkur.
- einkenni sýkingar, áblástur (herpes simplex).
- ristuflanir, brjóstastækkun hjá körlum.

- svefnvandamál, syfja, geðdeyfð, kvíði, óeðlilegir draumar, kyndeyfð.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)

- viðbrögð sem kallast DRESS [mikil útbrot sem stundum fylgir hiti, þreyta, bólga í andliti eða eitlum, eósíníklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot.
- sjóntruflanir.
- kuldahrollur, óeðlileg líðan.
- ruglástand eða vistarfíring, skapsveiflur, eirðarleysi.
- yfirlið, flogaköst, breytt eða ekkert bragðskyn.
- munnangur, blóðuppköst, bólga í vörum, þurrar varir, skán á tungu.
- nefrennsli.
- húðsár, þurr húð.
- stífleiki í vöðvum eða liðum, liðverkir með eða án bólgu.
- breytingar sem tengjast blóðfrumum og samsetningu blóðsins. Þessar breytingar geta komið fram í blóðrannsóknnum og/eða þvagprófum. Læknirinn mun útskýra þetta. Dæmi um þessar breytingar eru: aukning sumra hvítra blóðfrumna.
- darunavir kristallar í nýrum sem valda nýrnasjúkdómi

Sumar aukaverkanir eru dæmigerðar fyrir lyf við HIV sýkingu í sama flokki og Darunavir Krka. Þær eru:

- verkir, eymsli eða máttleysi í vöðvum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur þessi röskun í vöðvunum verið alvarleg.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Darunavir Krka

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.
Geymsluþol eftir fyrstu opnun glass: 3 mánuðir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Darunavir Krka inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur 600 milligrömm af darunaviri.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, krosþóvíðón, hýdroxýprópýl sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, kísileraður örkristallaður sellulósi (örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða) og magnesíum sterat (E470b) í töflukjarnanum og pólý(vínýl alkóhól), makrógól, títan tvíoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172) í filmuhúðinni.

Lýsing á útliti Darunavir Krka og pakkningastærðir

Appelsínubrúnar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur (töflur), ígreypstar með S2 á annarri

hliðinni. Töflustærð: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka er fáanlegt í glösum sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur (1 glas með 30 filmuhúðuðum töflum), 60 filmuhúðaðar töflur (2 glös með 30 filmuhúðuðum töflum), 90 filmuhúðaðar töflur (3 glös með 30 filmuhúðuðum töflum) og 180 filmuhúðaðar töflur (6 glös með 30 filmuhúðuðum töflum) í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.